

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 1 年 9 月 2 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 1 - 3 0 4 7 0 7
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 1 - 3 0 4 7 0 7]

出 願 人 三 菱 ウ ェ ル フ ァ ー ム 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 3 年 8 月 1 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 A4881

【提出日】 平成13年 9月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/54

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 小原 利行

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 福永 謙二

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 藤村 成剛

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 花野 篤志

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 岡部 広孝

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 ウェルファイド株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001- 26379

【出願日】 平成13年 2月 2日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001- 81238

【出願日】 平成13年 3月21日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0006921

【ブルーフの要否】 要

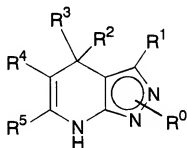
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジヒドロピラゾロピリジン化合物およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(I)

(式中、 R^0 は水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アシルオキシアセチル、アシルオキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいフェニルアルキル、または式 $-COOR^8$ (式中、 R^8 は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラールキルを示す)を示す。

R^1 、 R^2 は同一または異なって水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、フェニルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルを示す

。

R³は

- (1) アルキル、ハロアルキル、
 - (2) シクロアルキル、
 - (3) フェニル、
 - (4) 芳香族複素環基、
 - (5) 飽和または不飽和の 5 ないし 6 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、
 - (6) 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、または
 - (7) ベンゼン環と縮合する 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環から誘導される基
- を示す。なお、(2)～(7)の基は 1 個以上の置換基を有していてもよい。
あるいは R³は下記式 (II) および (III) により表される基から選ばれる基を示す。

【化2】



(II)



(III)

(式中、R⁶、R⁷は置換基を有していてもよいフェニルまたは芳香族複素環基を示す。)

あるいは、R²とR³は結合してヘテロ原子を含んでもよいスピロ環を形成する。また、このスピロ環は置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合することもできる。

R⁴はアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドラジノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホルミル、カルバモイル、アルキルチオ、フェニルチオ、アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニル

スルホニル、ジアルキルホスフィニル、ジアルキルホスホニル、シアノまたはニトロを示す。

R⁵は水素、シアノ、ホルミル、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ジアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、フェニルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルエテニル、置換基を有していてもよいアリール、芳香族複素環基またはフェニルアルキル、またはベンゼン環と縮合する1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環から誘導される基を示す。

あるいは、R⁴とR⁵は結合してヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし6員の環を形成することもできる。

ただし、R⁰、R¹、R²が水素であり、R⁴がメトキシカルボニルであり、かつR⁵がメチルであるとき、R³はフェニル、2-クロロフェニル、3-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メトキシカルボニルフェニルのいずれでもない。))

により表されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項2】 R⁵が炭素数2～8個のアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項3】 R¹が水素、アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項4】 R²が水素またはアルキルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそ

これらの水和物。

【請求項5】 R^3 が1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルまたは3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、およびそれらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項6】 R^4 が炭素数2～5個のアルコキシカルボニル、シアノまたはニトロである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項7】 R^5 が炭素数2～4個のアルキル、シクロプロピル、フェニル、チエニルまたはヒドロキシアルキルである請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項8】 R^2 と R^3 は結合して硫黄原子を含むスピロ環を形成し、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合している請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項9】 R^0 が水素または式- $COOR^8$ (式中、 R^8 はアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す)である請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項10】

(32) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(47) エチル 4-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(66) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(73) エチル 4-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル) - 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(87) エチル 4-(2-クロロフェニル) - 4, 7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル) - 2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(116) エチル 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル) - 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(122) 4-(2, 3-ジクロロフェニル) - 4, 7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(140) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル) - 5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(147) 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル) - 5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(158) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル) - 5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(171) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル) - 5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル) - 2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(182) エチル 4-(2-ブロモ-3-ニトロフェニル) - 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(183) エチル 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル) - 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(189) 4-(2-ブロモ-3-ニトロフェニル) - 5-シアノ-4, 7-ジ

ヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(205) エチル 2-第3級ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(240) エチル 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-エチル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(257) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(260) 4-(2-プロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(264) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、および

(268) 4-(2-プロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-シクロプロピル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

から選ばれる請求項1に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その互変異性体、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項11】 請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

【請求項12】 請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物と医薬上許容される添加剤からなる医薬組成物。

【請求項13】 請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物よりなる群から選ばれる化合物を含むグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータの阻害剤。

【請求項14】 グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータの機能亢進に起因する疾患の予防および/または治療に用いられる請求項11記載の医薬。

【請求項15】 神経変性疾患の予防および／または治療に用いられる請求項1記載の医薬。

【請求項16】 神経変性疾患が、アルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳虚血、進行性核上麻痺、重急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質基底の変性、前頭側頭性痴呆、エイズ脳症、ハンチントン病、躁鬱病よりなる群から選ばれる疾患である請求項15記載の医薬。

【請求項17】 糖尿病、糖尿病の合併症の予防および／または治療に用いられる請求項11記載の医薬。

【請求項18】 免疫賦活薬として用いられる請求項11記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ（GSK-3 β ）阻害活性を有する医薬用の新規化合物およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

タンパク質リン酸化酵素であるグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ（GSK-3 β ）は、以下のように種々の疾患の原因に関与していることが報告されている。

2型糖尿病は、膵臓の β 細胞のインシュリン反応性が低下し、血中のグルコースが増加する疾患である。その結果として、糖尿病性腎症、網膜症、心疾患などの合併症を誘発する。GSK-3 β はグリコーゲン合成酵素をリン酸化することで末梢組織へのグリコーゲン蓄積を阻害し、インシュリン反応性を低下させ、血中グルコースを増加させる方向に働いている。実際、GSK-3 β 阻害作用を有するリチウムは、GSK-3 β 阻害作用によって、血中グルコースを低下させる（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、

第93巻、第8455頁(1996年))。よって、GSK-3 β 阻害活性を有する薬剤は2型糖尿病およびその合併症の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0003】

アルツハイマー型痴呆症の発生機序についてはまだまだ明らかになっていないが、アミロイド凝集と神経原線維変化が発生原因に密接に関係していると考えられている。GSK-3 β は以下のようにアミロイド凝集と神経原線維変化の双方に関与している。(1) 変異型プレセニリンと結合し、不溶性アミロイドの産生を増加させる(プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Nat. Acad. Sci.)、第95巻、第9637頁(1998年))。(2) 神経原線維変化の原因となるタウタンパク質のリン酸化を引き起こし、神経細胞の骨格を弱体化して神経細胞死を誘導する(ニューロサイエンス・レターズ(Neurosci.Lett.)、第128巻、第195頁(1991年))。また、その他にもGSK-3 β は(3)ピルビン酸脱水素酵素をリン酸化によって失活させ、細胞活性維持に必要なアセチルコリン産生量を減少させる(プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Nat. Acad. Sci.)、第93巻、第2719頁(1996年))という直接的な神経細胞死への関与も報告されている。

また、アルツハイマー以外の神経変性疾患としてエイズ脳症への有効性が示唆されている。エイズを引き起こすHIVウイルスの産生タンパクであるTatは、神経細胞のGSK-3 β 活性を増加させ、神経細胞死を引き起こす(ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー(J. Neurochem.)、第73巻、第578頁(1999年))。以上のことから、GSK-3 β 阻害剤はアルツハイマー型痴呆症を始めとする神経変性疾患の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0004】

抗躁鬱作用を有するリチウムおよびバルプロ酸は、GSK-3 β 阻害作用を有する(ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー(J. Neurochem.)、第72巻、第1327頁(1999年))。抗躁鬱作用とGSK-3 β 阻害作用との関連

は明らかではないが、グルタミン酸毒性に対する抑制作用（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第95巻、第2642頁（1998年））が神経細胞の活性維持に一部関与していると考えられる。以上のことから、GSK-3 β 阻害剤は躁鬱病の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0005】

転写因子であるNF-ATはカルシニューリンによって脱リン酸され、免疫反応を増強する（サイエンス（Science）、第275巻、第1930頁（1997年））。GSK-3 β は逆にNF-ATをリン酸化することで、免疫機能を抑制する方向に働いている。以上のことから、GSK-3 β 阻害剤は免疫賦活に有効な薬剤になると考えられる。

【0006】

ところで、特開平3-272189（メバラクトン中間体の改良合成法の発明）、特開平2-275878（高リポ蛋白血症・アテローム性動脈硬化症治療薬）、特開平1-272584（過脂肪蛋白血症・アテローム性動脈硬化症治療薬）にピラゾロ[3, 4-b]ピリジン化合物が開示されているが、これらは6位がメチル、イソプロピル、またはシクロプロピルのいずれかである。また、これら化合物については、GSK-3 β に対する作用あるいは中枢神経系に対する作用についての記載および示唆はない。

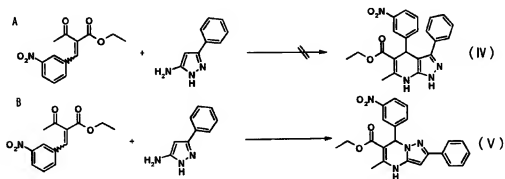
【0007】

特開昭59-65089号、特開昭59-118786号、特開昭60-56979号、特開昭60-197685号公報等の明細書には、循環器系疾患の治療に用いられる6-メチル-4-置換フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート化合物が開示され、これらは同様の方法にて製造されている。本発明者らは特開昭59-65089号公報記載の方法に基づき下記反応Aの追試を行ったところ、同公報記載の実施例14の化合物（下記、式（IV））は得られず、式（V）で表されるピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体のみ製造されることを確認した。なお、式（V）の化合物のIR, NMR

、融点を測定したところ、それらは当該明細書記載の I R、NMR、融点と一致したため、これらの公報には誤った構造式が開示されたものと認められる。すなわち、これらの公報による方法では 6-メチル-4-置換フェニル-4, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレートを合成することができない。

【0008】

【化3】



【0009】

なお、上記式 (I V) の化合物はジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランスアクション 1 (J.Chem.Soc., Perkin Trans.1) 第 947 頁 (1996 年) に記載の方法によって合成することができ、本文献にはメチル 4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-4, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート等が開示されている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的はグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 ベータ (GSK-3 β) に対して選択的かつ強力な阻害作用を有する新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含有する医薬を提供することである。

【0011】

【課題を解決するための手段】

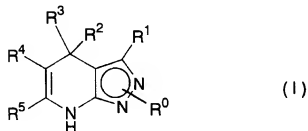
本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、4, 7-ジヒドロピラゾロ [3, 4-b] ピリジン誘導体が GSK-3 β に対して選択的かつ

強力な阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明はGSK-3 β 阻害活性を有し、医薬として使用できる下記一般式(I)で示されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬に関する。

(1) 一般式 (I)

【0012】

【化4】



【0013】

(式中、R⁰は水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルコキシャルキル、フェノキシャルキル、ヒドロキシャルキル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシャルキル、シクロアルコキシャルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アシルオキシアルキル、アシルオキシャルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいフェニルアルキル、または式-COOR^δ(式中、R^δは水素、アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラールキルを示す)を示す)。

R¹、R²は同一または異なって水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシャルキル、フェノキシャルキル、ヒドロキシャルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、カルボキシャルキル、シク

ロアルコキシアルキル、フェニルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルを示す。

。

R³は

- (1) アルキル、ハロアルキル、
 - (2) シクロアルキル、
 - (3) フェニル、
 - (4) 芳香族複素環基、
 - (5) 飽和または不飽和の5ないし6員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、
 - (6) 1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、または
 - (7) ベンゼン環と縮合する1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環から誘導される基
- を示す。なお、(2)～(7)の基は1個以上の置換基を有していてもよい。
あるいはR³は下記式 (II) および (III) により表される基から選ばれる基を示す。

【0014】

【化5】



(II)



(III)

【0015】

(式中、R⁶、R⁷は置換基を有していてもよいフェニルまたは芳香族複素環基を示す。)

あるいは、R²とR³は結合してヘテロ原子を含んでいてもよいスピロ環を形成す

る。また、このスピロ環は置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合すること
もできる。

R⁴はアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドラジノカルボニル、アル
キルチオカルボニル、ホルミル、カルバモイル、アルキルチオ、フェニルチオ、
アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニル
スルホニル、ジアルキルホスフィニル、ジアルキルホスホニル、シアノまたはニ
トロを示す。

R⁵は水素、シアノ、ホルミル、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキ
ル、フェノキシアルキル、ジアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロア
ルキル、カルボキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、フェニルチオ、アル
キルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、メルカプトアル
キル、アルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカル
ボニルエテニル、置換基を有していてもよいアリール、芳香族複素環基またはフ
ェニルアルキル、またはベンゼン環と縮合する1～3個のヘテロ原子を含有する
飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環から誘導される基を示す。

あるいは、R⁴とR⁵は結合してヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし6員の環
を形成することもできる。

ただし、R⁰、R¹、R²が水素であり、R⁴がメトキシカルボニルであり、かつR⁵
がメチルであるとき、R³はフェニル、2-クロロフェニル、3-ニトロフェニ
ル、4-カルボキシフェニル、4-メトキシカルボニルフェニルのいずれでもな
い。)

により表されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医
薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【0016】

(2) R⁵が炭素数2～8個のアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル
、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニ
ル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルである前記(1)記載のジヒドロピ
ラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそ
れらの水和物。

(3) R^1 が水素、アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環基またはフェニルアルキルである前記(1)記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(4) R^2 が水素またはアルキルである前記(1)記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(5) R^3 が1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イルまたは3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イルである前記(1)記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、およびそれらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(6) R^4 が炭素数2～5個のアルコキシカルボニル、シアノまたはニトロである前記(1)記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(7) R^5 が炭素数2～4個のアルキル、シクロプロピル、フェニル、チエニルまたはヒドロキシアルキルである前記(1)記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(8) R^2 と R^3 は結合して硫黄原子を含むスピロ環を形成し、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合している前記(1)記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(9) R^0 が水素または式-COOR⁸(式中、 R^8 はアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す)である前記(1)記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【0017】

(10)

(32) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(47) エチル 4-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カ

ルボキシレート、

(66) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(73) エチル 4-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(87) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(116) エチル 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(122) 4-(2, 3-ジクロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(140) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

(147) 4-(2-プロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(158) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

(171) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(182) エチル 4-(2-プロモ-3-ニトロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(183) エチル 4-(2-プロモ-3-シアノフェニル)-4, 7-ジヒド

ロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(189) 4-(2-プロモ-3-ニトロフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(205) エチル 2-第3級ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(240) エチル 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-エチル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(257) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(260) 4-(2-プロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(264) 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、および

(268) 4-(2-プロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-シクロプロピル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

から選ばれる前記(1)に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その互変異性体、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【0018】

(11) 前記(1)に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

(12) 前記(1)に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物と医薬上許容される添加剤からなる医薬組成物。

(13) 前記(1)に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、

それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物よりなる群から選ばれる化合物を含むグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 ベータの阻害剤。

(14) グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 ベータの機能亢進に起因する疾患の予防および／または治療に用いられる前記 (11) 記載の医薬。

(15) 神経変性疾患の予防および／または治療に用いられる前記 (11) 記載の医薬。

(16) 神経変性疾患が、アルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳虚血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質基底の変性、前頭側頭性痴呆、エイズ脳症、ハンチントン病、躁鬱病よりなる群から選ばれる疾患である前記 (15) 記載の医薬。

(17) 糖尿病、糖尿病の合併症の予防および／または治療に用いられる前記 11 記載の医薬。

(18) 免疫賦活薬として用いられる前記 (11) 記載の医薬。

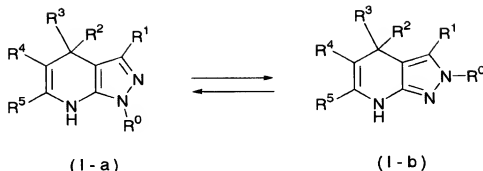
【0019】

【発明の実施の形態】

一般式 (I) はピラゾール環の水素原子の位置によって下記式 (I-a) および式 (I-b) で表される互変異性体が存在することを表し、本発明は式 (I-a) および式 (I-b) の個々の異性体、およびそれら異性体の混合物をも包含する。

【0020】

【化6】



【0021】

本明細書中、一般式 (I) で示される化合物についてさらに説明すると次の通りである。

「アルキル」とは、炭素数が 1 ～ 8 個の直鎖または分岐状の炭素鎖を意味し、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル（アミル）、ヘキシル、またはこれらの構造異性体であるイソプロピル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、第 3 級ペンチル等が挙げられ、好ましくは炭素数 1 ～ 4 個のアルキルである。ただし、R⁵のアルキルに関しては炭素数 2 ～ 8 個のアルキルが好ましく、当該「炭素数 2 ～ 8 個のアルキル」としては、具体的にはエチル、プロピル、ブチル、ペンチル（アミル）、ヘキシル、ヘプチル、オクチルを示す。またはこれらの構造異性体であるイソプロピル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、第 3 級ペンチル等が挙げられる。より好ましくは炭素数 2 ～ 4 個のアルキルであり、特に好ましい基はプロピルである。

「アシル」とはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどの炭素数 2 ～ 8 個のアルキルカルボニル、およびベンゾイル、ナフトイル、シンナモイル、ベンジルカルボニルなどが挙げられ、当該ベンゼン、ナフタレン環は 1 ～ 5 個の置換基を有していてもよい。

「シクロアルキル」とは炭素数が 3 ～ 8 個の環状の炭素鎖を意味する。具体的に例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、

シクロヘプチル等が挙げられ、好ましくは炭素数3～6個のシクロアルキルである。

「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

「アミノ」とは1級アミノ、および前記アルキルを有する2級もしくは3級アミノであって、例えばアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキルを有する3級アミノである。

「アルキルチオ」とは炭素数が1～6個の直鎖または分岐状のアルキルチオであり、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ（アミルチオ）、ヘキシルチオ、またはこれらの構造異性体であるイソプロピルチオ、イソブチルチオ、第2級ブチルチオ、第3級ブチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、第3級ペンチルチオ等が挙げられ、好ましくは炭素数1～3個のアルキルチオである。

「ハロアルキル」とは前記アルキルに1～5個のハロゲンが置換したものであり、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等を示す。

【0022】

「アミノアルキル」とは前記アミノを有するアルキルであって、例えばアミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-アミノエチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル、2-エチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル等が挙げられ、好ましくは3級アミノを有する炭素数1～4個のアルキルからなるアミノアルキルである。

「アシルアミノ」とは、前記アシルを有するアシルアミノであって、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等を示す。

「アルコキシ」とは前記アルキルを有するアルコキシであって、例えばメトキシ

、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ（アミルオキシ）、ヘキシルオキシ、またはこれらの構造異性体であるイソプロポキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第3級ペンチルオキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルコキシである。

「シクロアルコキシ」とは前記シクロアルキルを有するアルコキシであって、例えばシクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数3～6個のシクロアルキルを有するシクロアルコキシである。

「フェニルアルコキシ」とは前記アルコキシからなるフェニルアルコキシであって、例えばベンジルオキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1-メチル-1-フェニルエトキシ、1-メチル-2-フェニルエトキシ、1-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、1-メチル-1-フェニルプロポキシ、1-メチル-2-フェニルプロポキシ、1-メチル-3-フェニルプロポキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルコキシを有するフェニルアルコキシである。

【0023】

「アミノアルコキシ」とは前記アルコキシ、アミノからなるアミノアルコキシであり、例えばアミノメトキシ、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、4-ジメチルアミノブトキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキルを有する3級アミノと炭素数1～4個のアルコキシからなるアミノアルコキシである。

「アルコキシアルキル」とは前記アルコキシ、アルキルからなるアルコキシアルキルであり、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルコキシと炭素数1～4個のアルキルからなるアルコキシアルキルである。

「フェノキシアルキル」とは前記アルキルからなるフェノキシアルキルであり、例えばフェノキシメチル、2-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピル等が

挙げられ、好ましくは炭素数 1～4 個のアルキルからなるフェノキシアルキルである。

「ジアルコキシアルキル」とは前記アルキル、アルコキシからなるジアルコキシアルキルであり、例えば、ジメトキシメチル、ジエトキシメチル、2, 2-ジメトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチル等が挙げられ、好ましくは炭素数 1～4 個のアルコキシと炭素数 1～4 個のアルキルからなるジアルコキシアルキルである。

「ヒドロキシアルキル」とは前記アルキルを有するヒドロキシアルキルであり、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられ、好ましくは炭素数 1～4 個のアルキルからなるヒドロキシアルキルである。

「アルコキシカルボニル」とは前記アルコキシを有するアルコキシカルボニルであって、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、またはこれらの構造異性体であるイソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第 2 級ブトキシカルボニル、第 3 級ブトキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、第 3 級ペンチルオキシカルボニル等が挙げられ、好ましくはアルコキシ部が炭素数 1～4 個であるアルコキシカルボニルである。ただし、 R^4 に関しては炭素数 2～5 個であるアルコキシカルボニルが好ましい。

「アミノカルボニル」とは前記アミノを有するアミノカルボニルであって、例えばアミノカルボニル（カルバモイル）、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、フェニルカルバモイル、ベンジルカルバモイル等が挙げられ、好ましくは炭素数 1～4 個のアルキルを有する 3 級アミノカルボニルである。

【0024】

「アルキルチオカルボニル」とは前記アルキルチオを有するアルキルチオカルボニルであって、例えばメチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、プロピル

チオカルボニル、ブチルチオカルボニル、またはこれらの構造異性体であるイソプロピルチオカルボニル、イソブチルチオカルボニル、第2級ブチルチオカルボニル、第3級ブチルチオカルボニル等が挙げられ、好ましくはアルキル部が炭素数1～3個であるアルキルチオカルボニルである。

「カルボキシアルキル」とは、前記アルキルを有するカルボキシアルキルであって、例えばカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルを有するカルボキシアルキルである。

「シクロアルコキシアルキル」とは、前記シクロアルコキシ、アルキルを有するシクロアルコキシアルキルであって、例えばシクロプロポキシメチル、シクロプロポキシエチル、シクロブトキシメチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロヘキシルオキシメチル等が挙げられ、好ましくは炭素数3から6個のシクロアルコキシ、炭素数1から4個のアルキルからなるシクロアルコキシアルキルである。

「アルキルスルフィニル」とは、前記アルキルを有するアルキルスルフィニルであって、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルを有するアルキルスルフィニルである。

「アルキルスルホニル」とは、前記アルキルを有するアルキルスルホニルであって、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルを有するアルキルスルホニルである。

「メルカプトアルキル」とは、前記アルキルを有するメルカプトアルキルであって、例えばメルカプトメチル、メルカプトエチル、メルカプトプロピル等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルを有するメルカプトアルキルである。

「アルキルチオアルキル」とは、前記アルキルチオ、アルキルを有するアルキルチオアルキルであって、例えばメチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、エチルチオメチル、エチルチオエチル、エチルチオプロピル等が挙げ

げられ、好ましくは炭素数 1 から 3 個のアルキルチオ、炭素数 1 から 4 個のアルキルからなるアルキルチオアルキルである。

「アリール」とは、炭素数 6 ～ 14 個のアリールであり、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル等が挙げられ、これらは 1 ～ 5 個の置換基を有していてもよく、置換位置は特に限定はない。

「アラルキル」とは前記アルキルに前記アリールが置換したアラルキルであって、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが挙げられる。これらはアリール部に 1 ～ 5 個の置換基を有していてもよい。

【0025】

「アシルオキシアセチル」とは、前記アシルを有するアシルオキシアセチルであって、例えばアセチルオキシアセチル、プロピオニルオキシアセチル、ブチリルオキシアセチル、ベンゾイルオキシアセチルなどが挙げられる。

「アシルオキシアルキル」とは前記アシルおよびアルキルを有するアシルオキシアルキルであり、例えばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ベンゾイルオキシエチルなどが挙げられる。

「芳香族複素環基」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなるヘテロ原子を 1 ～ 3 個含んでいてもよい 5 ～ 6 員環の芳香族複素環であり、例えば、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。

「フェニルアルキル」とは前記アルキルを有するフェニルアルキルであり、例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-フェニルエチル、1-メチル-2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-メチル-1-フェニルプロピル、1-メチル-2-フェニルプロピル、1-メチル-3-フェニルプロピル等が挙げられ、好ましくはフェニルと炭素数 1 ～ 4 個のアルキルからなるフェニルアルキルである。

「アルコキシカルボニルアルキル」とは、前記アルコキシカルボニル、アルキルを有するアルコキシカルボニルアルキルであって、例えばメトシカルボニルメチル、エトシカルボニルメチル、エトシカルボニルメチル、2-エトシカルボニルエチル、3-エトシカルボニルプロピルなどが挙げられる。

「アルコキシカルボニルエテニル」とは、前記アルコキシカルボニルを有するアルコキシカルボニルエテニルであって、例えば2-メトシカルボニルエテニル、2-エトシカルボニルエテニル、2-プロトシカルボニルエテニル、2-第3級プロトシカルボニルエテニルなどが挙げられる。

「ジアルキルホスフィニル」とは、前記アルキルを有するジアルキルホスフィニルであって、例えばジメチルホスフィニル、ジエチルホスフィニル、ジプロピルホスフィニル等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルを有するジアルキルホスフィニルである。

「ジアルキルホスホニル」とは、前記アルキルを有するジアルキルホスホニルであって、例えばジメチルホスホニル、ジエチルホスホニル、ジプロピルホスホニル等が挙げられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルを有するジアルキルホスホニルである。

【0026】

本明細書において「置換基」とはアルキル、アシル、シクロアルキル、フェニル、芳香族複素環、フェニルアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルバモイル、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アミノカルボニルまたはアルキルチオカルボニルなどが挙げられる。

「ヘテロ原子を含んでもよいスピロ環」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなるヘテロ原子を1～3個含んでもよい5～6員環の炭素環であり、当該環は前記置換基またはオキソ基で1または2以上置換されていてもよく、置換位置は特に限定されない。また、当該環は置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合することもできる。このようなスピロ環としては、例えば2, 3-ジヒ

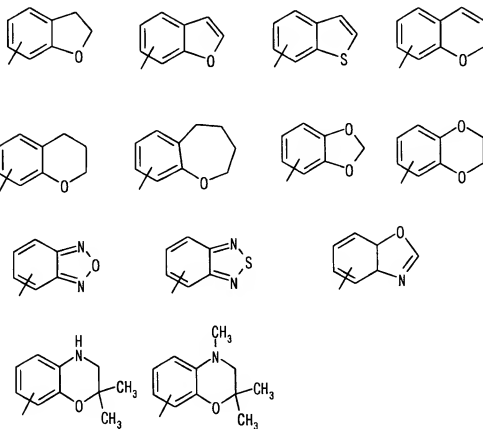
ドロベンゾ [b] チオフェン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン-1-オキシド等が挙げられる。

「飽和または不飽和の5ないし6員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基」とは、ナフタレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、インダンなどから誘導される基を示す。特に1-ナフチルが好ましい。

「1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基」とは、以下の基等を示す。

【0027】

【化7】

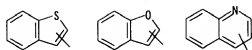


【0028】

「ベンゼン環と縮合する1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環から誘導される基」とは、以下の基等を示す。

【0029】

【化8】



【0030】

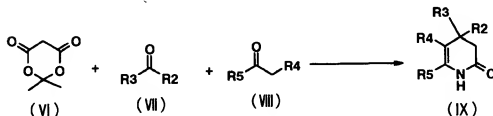
本発明の一般式（I）で示される化合物は薬学的に許容される酸との付加塩とすることができ、このような酸付加塩も本発明の範囲に包含される。このような酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との塩類が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。また、不斉炭素が存在する場合には、光学異性体、そのラセミ体等が存在するが、本発明はこれらすべてを包含するものである。

本発明化合物（I）のうち、 R^0 が水素である化合物は、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランスアクション 1（J.Chem.Soc., Perkin Trans.1）第947頁（1996年）に記載の方法等に従って、以下のように合成することができる。

（第一製法）

【0031】

【化9】



【0032】

（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前述の意味を示す。）

一般式 (VI) で表されるメルドラム酸、一般式 (VII) で表されるカルボニル誘導体と一般式 (VIII) で表されるカルボニル誘導体を反応させることにより一般式 (IX) で表されるアミド誘導体とする。反応は、反応に不活性なカルボン酸溶媒の存在下に行われるが、通常、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸等が用いられる。反応は任意の温度、例えば 0～200℃、好ましくは 60～100℃で行われる。

【0033】

【化10】



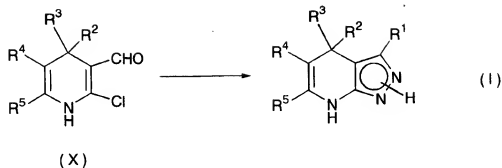
【0034】

(式中、R²、R³、R⁴、R⁵は前述の意味を示す。)

得られた一般式 (IX) で表されるアミド誘導体はジメチルホルムアミド、オキシ塩化リンの存在下反応させることにより一般式 (X) で表されるホルミル誘導体とする。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応は任意の温度、例えば 0～200℃、好ましくは 60～100℃で行われる。

【0035】

【化11】



【0036】

(式中、R¹は水素を表し、R²、R³、R⁴、R⁵は前述の意味を示す。)

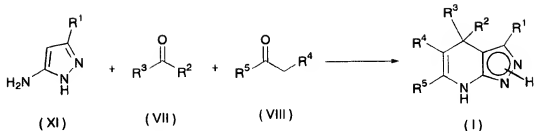
得られた一般式 (X) で表されるホルミル誘導体をヒドラジンの存在下反応させることにより、本発明化合物 (I) が製造される。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アルコール等が用いられる。反応は任意の温度、例えば 0～200℃、好ましくは 60～100℃で行われる。

原料である一般式 (VII) のカルボニル誘導体は、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第 46 巻、第 783 頁 (1981 年)、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Eur. J. Med. Chem.)、第 31 巻、第 3 頁 (1996 年)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)、第 24 巻、第 5023 頁 (1983 年) に記載の方法により合成することができる。一般式 (VIII) のカルボニル誘導体は、シンセシス (Synthesis)、第 290 頁 (1993 年) に記載の方法により合成することができる。

(第二製法)

【0037】

【化12】



【0038】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前述の意味を示す。)

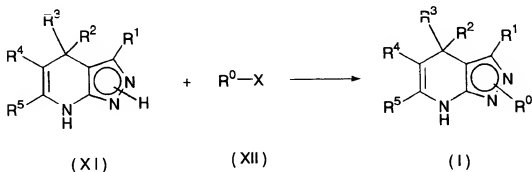
本発明化合物 (I) は、一般式 (XI) で表されるアミノピラゾール、一般式 (VII) で表されるカルボニル誘導体と一般式 (VIII) で表されるカルボニル誘導体を反応させることにより製造できる。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール等が用いられる。反応は任意の温度、例えば $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $60 \sim 100^\circ\text{C}$ で行われる。本発明化合物 (I) のうち、 R^0 が水素以外の置換基である化合物は以下のよう

に合成することができる。

(第三製法)

【0039】

【化13】



【0040】

(式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前述の意味を示す。Xはハロゲンを示

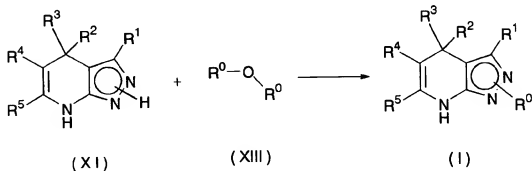
す。ただし R^0 は水素ではない。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (XI) で表されるジヒドロピラゾロピリジン誘導体と一般式 (XII) で表されるハロゲン化物を塩基の存在下反応させることにより製造できる。適当な塩基として、例えばトリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で行われる。

(第四製法)

【0041】

【化14】



【0042】

(式中、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前述の意味を示す。ただし R^0 は水素ではない。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (XI) で表されるジヒドロピラゾロピリジン誘導体と一般式 (XIII) で表される無水物を塩基の存在下反応させることにより製造できる。適当な塩基として、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ピリジン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例え

ば-10~200℃、好ましくは0~100℃で行われる。

【0043】

このようにして製造された本発明化合物(I)は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。得られる精製物がラセミ体であるときはたとえば光学活性な酸との分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより所望の光学活性体に分離することができる。本発明は光学活性体も包含する。

【0044】

以上の方法で得られる本発明化合物は、GSK-3β以外のキナーゼ(CaM kinase II, MAP kinase, Casein kinase, PKA, PKC, ROCK)に対する阻害作用は弱いがGSK-3βに対して強力な阻害活性を有している。従って、本発明化合物はGSK-3β選択的な阻害作用を有し、糖尿病、糖尿病の合併症、神経変性疾患(アルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳虚血、進行性核上麻痺、重急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質基底の変性、前頭側頭性痴呆、エイズ脳症、ハンチントン病、躁鬱病など)に対する副作用の少ない予防治療薬となりうる。または本発明化合物は免疫賦活薬としても有用である。

本発明化合物またはその塩を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体または液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、アラビアゴム、オリブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが通常、成人1人当たり、1日につき1~1,000mg、好ましくは50~200mgの範囲で1日1回から数回に分けて経口投

与されるかまたは成人1人当たり、1日につき1～500mgの範囲で1日1回から数回に分けて静脈投与されるかまたは1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。

【0045】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グルコース酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または紫外線照射等によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0046】

【実施例】

以下、実施例、製剤処方例、試験例に基づいて、本発明を更に具体的に説明す

るが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0047】

実施例 1

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド (1.7 g)、3-アミノピラゾール (1.0 g) とアセト酢酸エチルエステル (1.6 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (850 mg) を無色結晶として得た。

融点: 217-221°C.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{16}N_3O_2Cl$: C, 60.47; H, 5.08; N, 13.22.

Found: C, 60.15; H, 5.07; N, 13.53.

MS (EI): 317 (M⁺).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.00 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.25 (3H, s), 3.72-3.82 (2H, m), 5.57 (1H, s), 7.07-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.26 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.53 (1H, br. s), 11.98 (1H, br. s).

IR (KBr): ν =3393, 3267, 1670, 1589, 1518, 1278, 1217 cm^{-1} .

【0048】

実施例 2

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 196-200℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{19}N_3O \cdot 1/5H_2O$: C, 64.42;
H, 6.17; N, 13.26.

Found: C, 64.08; H, 6.05; N, 13.68.

MS (EI): 313 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.00 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.81 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.87 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.54 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.13-7.15 (2H, m), 9.99 (1H, br. s), 11.98 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3362, 3267, 3204, 3090, 1662, 1589, 1516, 1275, 1097$ cm^{-1} .

【0049】

実施例3

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 259-262℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot 1/5H_2O$: C, 57.53; H, 4.66; N, 11.84.

Found: C, 57.56; H, 4.68; N, 11.86.

MS (EI): 352 (M^++1).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.74 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 2.40 (3H, s), 3.68-3.81 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.33 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.60

(1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.58 (1H, br. s), 12.00 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3277, 3209, 3094, 1668, 1593, 1514, 1313, 1213, 1153, 1097, 765$ cm⁻¹.

【0050】

実施例4

メチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸メチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 235℃.

Anal. Calcd. For: C₁₅H₁₄ClN₃O₂ · 2/5 H₂O: C, 57.94; H, 4.80; N, 13.51.

Found: C, 58.03; H, 4.55; N, 13.43.

MS (EI): 303 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 3.34 (3H, s), 5.55 (1H, s), 7.09-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.57 (1H, br. s), 12.00 (1H, br. s).

【0051】

実施例5

t-ブチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸t-ブチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 207℃.

Anal. Calcd. For: C₁₈H₂₀ClN₃O₂: C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15.

Found: C, 62.51; H, 5.79; N, 12.17.

MS (EI): 345 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07 (9H, s), 2.36 (3H, s), 5.50 (1H, s), 7.11-7.15 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=7.3Hz), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=7.3Hz), 9.35 (1H, br. s), 11.93 (1H, br. s).

【0052】

実施例6

イソプロピル 4-(2-フルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸イソプロピルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 218-220℃.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.66 (3H, d, J=6.3Hz), 1.02 (3H, d, J=6.3Hz), 2.37 (3H, s), 4.66 (1H, q, J=6.3Hz), 5.40 (1H, s), 7.01-7.14 (4H, m), 7.19 (1H, s), 9.46 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

【0053】

実施例7

ベンジル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸ベンジルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 234℃.

Anal. Calcd. For: C₂₁H₁₈ClN₃O₂: C, 66.40; H, 4.78; N, 11.06.

Found: C, 66.16; H, 4.86; N, 10.92.

MS (EI) : 379 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.43 (3H, s), 4.81 (1H, d, J=12.6Hz), 4.92 (1H, d, J=12.6Hz), 5.62 (1H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 7.13-7.18 (6H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 9.65 (1H, br. s), 12.01 (1H, br. s).

【0054】

実施例8

4-(2-クロロフェニル)-5-ジメチルアミノカルボニル-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとN,N-ジメチルアセトアミドより実施例1と同様にして製造した。

融点: 229℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₇ClN₄O · 1/2 H₂O : C, 58.99; H, 5.57; N, 17.20.

Found: C, 58.90; H, 5.46; N, 16.84.

MS (EI) : 316 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.77 (3H, s), 2.72 (6H, s), 5.39 (1H, s), 7.10-7.22 (4H, m), 7.30 (1H, d, J=7.3Hz), 8.40 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

【0055】

実施例9

4-(2-クロロフェニル)-5-ヒドラジノカルボニル-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ジメチルアミノカルボニル-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (200mg) のアセトニトリル (20mL) 溶液にヒドラジン (200mg) を加え終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、析出した結晶を濾取し酢酸エチルで洗浄することに

より、標題化合物(150mg)を無色結晶として得た。

融点: 220℃.

Anal. Calcd. For: $C_{14}H_{14}ClN_5O \cdot 3/10H_2O$: C, 54.39; H, 4.76; N, 22.65.

Found: C, 54.36; H, 4.56; N, 22.65.

MS (EI): 303 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.85 (3H, s), 3.20-3.80 (3H, br. s), 5.15 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.16-7.028 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.05-11.07 (2H, br. s).

【0056】

実施例10

4-(2-フルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-5-イソプロピルチオカルボニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸イソプロピルチオエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 192-194℃.

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.43 (3H, s), 3.35 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 5.55 (1H, s), 7.04-7.15 (4H, m), 7.33 (1H, s), 9.81 (1H, br. s), 12.11 (1H, br. s).

【0057】

実施例11

4,7-ジヒドロ-6-メチル-5-ニトロ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと1-ニトロプロパン-2-オンより実施例1と同様にして製造した。

融点: 257-258℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.65 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.8Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 10.87 (1H, br. s), 12.45 (1H, br. s).

【0058】

実施例 12

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-フェニル-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

ベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 110-115°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} : \text{C}, 55.49; \text{H}, 4.37; \text{N}, 12.13.$

Found: C, 55.84; H, 4.70; N, 11.89.

MS (EI): 337 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.84 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.90 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, s), 7.13-7.17 (3H, m), 7.24-7.28 (3H, m), 9.78 (1H, br. s), 12.20 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3375, 3175, 3067, 1707, 1606, 1533, 1278, 1206, 1197, 1167\text{cm}^{-1}.$

【0059】

実施例 13

エチル 4-(2-フルオロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 119-120°C.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{13}F_4N_3O_2$: C, 54.09; H, 3.69; N, 11.84.

Found: C, 53.84; H, 3.57; N, 11.79.

MS (EI): 356 ($M^+ + 1$).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 3.89 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.46 (1H, s), 7.11-7.20 (4H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 9.92 (1H, br. s), 12.27 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3290, 3178, 3069, 1703, 1608, 1537, 1280, 1232, 1174, 1138, 756$ cm^{-1} .

【0060】

実施例14

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 171-172°C.

MS (EI): 371 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.50 (3H, br. s), 3.87 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.66 (1H, s), 6.26 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.65 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3297, 2935, 1730, 1624, 1550, 1479, 1186$ cm^{-1} .

【0061】

実施例15

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロ
-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 144-146℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$: C, 55.59; H, 4.39; N, 11.44.

Found: C, 55.55; H, 4.38; N, 11.43.

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.89 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.51 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.20 (1H, s), 9.70 (1H, br. s), 12.13 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3431, 3173, 3067, 2993, 2924, 1689, 1610, 1527, 1286, 1226, 1145$ cm^{-1} .

【0062】

実施例16

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-4-(2-トリフルオロ
メチルフェニル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレ
ート

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 182-186℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{13}N_3O_2F_6$: C, 50.38; H, 3.23; N, 10.37.

Found: C, 50.21; H, 3.15; N, 10.39.

MS (FAB): 406 (M^++1).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.83 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.49 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.35-7.39 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.4Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.97 (1H, br. s), 12.30 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3339, 3177, 3067, 1711, 1608, 1537, 1313, 1280, 1182, 1141\text{cm}^{-1}$.

【0063】

実施例17

エチル 4-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
3-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 144-145°C.

Anal. Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3\text{Cl}$: C, 51.69; H, 3.52; N, 11.30.

Found: C, 51.33; H, 3.74; N, 11.10.

MS (EI): 371 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.92 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.21 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29-7.33 (2H, m), 9.92 (1H, br. s), 12.30 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3321, 3178, 3070, 1703, 1610, 1535, 1278, 1224, 1184, 1145\text{cm}^{-1}$.

【0064】

実施例18

エチル 4-(4-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-トリフルオロメ

チル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

4-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 176-178℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{13}F_3N_3O_2Cl$: C, 51.69; H, 3.52; N, 11.30.

Found: C, 51.91; H, 3.77; N, 11.08.

MS (EI): 371 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 3.90 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.92 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 9.87 (1H, br. s), 12.27 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3476, 3368, 3178, 3078, 1714, 1695, 1606, 1537, 1278, 1172, 1134$ cm^{-1} .

[0065]

実施例19

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

4-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 159-161℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{16}FN_3O_3$: C, 55.59; H, 4.39; N, 11.44.

Found: C, 55.49; H, 4.54; N, 11.33.

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.89 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.12 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.

. 03 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.22-7.24 (1H, m), 9.71 (1H, br. s), 12.19 (1H, br. s).
IR (KBr) : $\nu=3323, 3231, 3173, 3067, 1699, 1610, 1535, 1510, 1302, 1248, 1184, 1145\text{ cm}^{-1}$.

【0066】

実施例20

エチル 4-(4-エトキシカルボニルフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

4-エトキシカルボニルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 157-160℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C, 55.75; H, 4.43; N, 10.26.

Found: C, 55.68; H, 4.39; N, 10.43.

MS (FAB) : 410 (M^++1).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.96 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.89 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.28 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.92 (1H, br. s), 12.28 (1H, br. s).

IR (KBr) : $\nu=3393, 3188, 3082, 1692, 1612, 1539, 1284\text{ cm}^{-1}$.

【0067】

実施例21

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-3-メチル-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

ニト

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノ-5-メチルピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 165-168℃.

MS (EI) : 385 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.81 (3H, s), 3.85 (2H, q, J=6.8Hz), 5.54 (1H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 9.79 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s)

IR (KBr) : ν=3263, 3194, 3080, 1668, 1591, 1520, 1286, 1232, 1149, 1095, 1062 cm⁻¹.

【0068】

実施例22

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(チオフェン-2-イル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

チオフェン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 157-161℃.

Anal. Calcd. For : C₁₄H₁₂F₃N₃O₂S : C, 49.27; H, 2.95; N, 12.31.

Found : C, 49.10; H, 3.28; N, 12.13.

MS (EI) : 343 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J=7.4Hz), 4.00 (2H, q, J=7.4Hz), 5.52 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=2.9Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.9Hz and 5.4Hz), 7.30 (1H, d, J=5.4Hz), 7.43 (1H, s), 9.96 (1H, br. s), 12.35 (1H, br

. s) .

IR (KBr) : ν = 3350, 3240, 3180, 1693, 1612, 1535, 1396, 1371, 1304, 1153, 1093, 1057, 694 cm^{-1} .

【0069】

実施例 23

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(チオフェン-3-イル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
チオフェン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 140-145°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 49.27; H, 2.95; N, 12.31.

Found: C, 49.65; H, 2.64; N, 12.19.

MS (EI) : 343 (M^+).

^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.96 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.30 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=2.9\text{Hz}$ and 4.8Hz), 9.76 (1H, br. s), 12.25 (1H, br. s).

IR (KBr) : ν = 3356, 3182, 2982, 2932, 1689, 1614, 1537, 1304, 1224, 1153 cm^{-1} .

【0070】

実施例 24

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(1-ナフチル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
ナフタレン-1-アルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 119-120°C.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 60.45; H, 4.57; N, 10.57.

Found: C, 60.20; H, 4.77; N, 10.39.

MS (FAB): 388 ($M^+ + 1$).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.69 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 3.73 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 6.04 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 8.33 (1H, s), 9.87 (1H, br. s), 12.14 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3173, 1670, 1606, 1138, 1095$ cm^{-1} .

【0071】

実施例 25

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-フェニル-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

ベンズアルデヒド (1.6 g)、3-アミノピラゾール (1.0 g) と 3-ケトヘキサン酸エチルエステル (1.9 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (720 mg) を無色結晶として得た。

融点: 139-141 $^{\circ}C$.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{21}N_3O_2C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$: C, 60.54; H, 6.00; N, 9.63.

Found: C, 60.16; H, 5.60; N, 10.01.

MS (EI): 311 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94-0.95 (6H, m), 1.62 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 2.66-2.77 (

2H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.83 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.10 (1H, s), 6.25 (2H, s), 7.05-7.20 (6H, m), 9.37 (1H, br. s).

IR (KBr) : ν = 3337, 3042, 1699, 1593, 1467, 1539, 1361, 1203 cm⁻¹

【0072】

実施例26

エチル 4-(2-フルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2-ヒラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 192-194℃.

Anal. Calcd. For: C₁₈H₂₀FN₃O₂ · 1/2 H₂O : C, 63.89; H, 6.26; N, 12.42.

Found: C, 63.85; H, 6.01; N, 12.36.

MS (EI) : 329 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.71-2.83 (2H, m), 3.82 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.43 (1H, s), 7.05-7.11 (4H, m), 7.21 (1H, s), 9.48 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr) : ν = 3265, 3198, 2964, 1591, 1514, 1224, 1209, 1093 cm⁻¹.

【0073】

実施例27

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2-ヒラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチル

ルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 202-205℃.

Anal. Calcd. For $C_{18}H_{20}ClN_3O_2$: C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15.

Found: C, 62.28; H, 5.76; N, 12.37.

MS (FAB): 346 ($M^{+}+1$).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.67-2.87 (2H, m), 3.78 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.58 (1H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.49 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3263, 3209, 3194, 3080, 1668, 1591, 1520, 1286, 1232, 1149, 1062, 750$ cm^{-1} .

【0074】

実施例28

メチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸メチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 203-207℃.

Anal. Calcd. For $C_{17}H_{18}ClN_3O_2 \cdot 1/5 H_2O$: C, 60.88; H, 5.53; N, 12.53.

Found: C, 60.73; H, 5.36; N, 12.14.

MS (EI): 331 (M^{+}).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.66 (2H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 3.31 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.10 (1H

, d, J=7.3 Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.17-7.18 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.54 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr) : ν =3260, 3190, 1672, 1591, 1516, 1232 cm^{-1} .

【0075】

実施例29

エチル 4-(2-ブロモフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-ブロモベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 223℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 55.40; H, 5.17; N, 10.77.

Found: C, 55.08; H, 5.14; N, 10.85.

MS (EI) : 390 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.63-1.69 (2H, m), 2.71-2.74 (1H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.77 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.67 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.50 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

【0076】

実施例30

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチル

ルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 178℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{23}N_3O_2$: C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91.

Found: C, 70.12; H, 7.35; N, 12.99.

MS (EI): 325 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62-1.66 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.64-2.66 (1H, m), 2.76-2.79 (1H, m), 3.77 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.31 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.18 (1H, s), 9.34 (1H, br. s), 11.87 (1H, br. s).

【0077】

実施例31

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 198-202℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 58.76; H, 5.45; N, 10.81.

Found: C, 58.82; H, 5.92; N, 10.62.

MS (EI): 379 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.76 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.68 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.80 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.44 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.53 (1

H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.54 (1H, br. s), 11.99 (1H, br. s).
 IR (KBr): $\nu=3265, 3198, 2964, 1591, 1514, 1224, 1209, 1093\text{ cm}^{-1}$.

【0078】

実施例32

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 169℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 66.84; H, 6.79; N, 12.31.

Found: C, 66.58; H, 6.50; N, 12.34.

MS (EI): 341 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.66-1.68 (2H, m), 2.66-2.70 (1H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.80 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.85 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.14 (1H, s), 9.29 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

【0079】

実施例33

エチル 4-(2-エトキシフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-エトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 203℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{25}N_3O_3$: C, 67.58; H, 7.09; N, 11.82.

Found: C, 67.48; H, 7.06; N, 11.81.

MS (EI): 355 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.41 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.67 (2H, m), 2.68-2.71 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 3.79 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.03-4.05 (1H, m), 4.10-4.12 (1H, m), 5.48 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 6.87 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.14 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

【0080】

実施例34

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-プロポキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-プロポキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 205℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{27}N_3O_3$: C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37.

Found: C, 68.05; H, 7.39; N, 11.35.

MS (EI): 369 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.84 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.05 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.67 (2H, m), 1.81-1.

8.4 (2H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.77 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.92 (1H, q, J=7.3 Hz), 4.07 (1H, q, J=7.3 Hz), 5.52 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 6.88 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.01 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.11 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

【0081】

実施例35

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-イソプロピルオキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
2-イソプロピルオキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 210℃.

Anal. Calcd. For: C₂₁H₂₇N₃O₃: C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37.

Found: C, 67.93; H, 7.39; N, 11.32.

MS (EI): 369 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.25 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.39 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.77 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.64-4.67 (1H, m), 5.45 (1H, s), 6.73 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 6.89-6.90 (3H, m), 7.15 (1H, s), 9.27 (1H, br. s), 11.77 (1H, br. s).

【0082】

実施例36

エチル 4-(2-ブトキシフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2

H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-ブトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケートヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 171℃.

Anal. Calcd. For: $C_{22}H_{29}N_3O_3$: C, 68.90; H, 7.62; N, 10.96.

Found: C, 68.66; H, 7.63; N, 10.89.

MS (EI): 383 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.84 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.95-0.99 (6H, m), 1.52-1.80 (6H, m), 2.69-2.71 (1H, m), 1.76-1.80 (1H, m), 3.77 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.95-3.98 (1H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 7.01 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.10 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

【0083】

実施例37

エチル 4-(2-シクロペンチルオキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-シクロペンチルオキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケートヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 195℃.

Anal. Calcd. For: $C_{23}H_{29}N_3O_3$: C, 69.85; H, 7.39; N, 10.62.

Found: C, 69.63; H, 7.28; N, 10.61.

MS (EI): 395 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83 (3H,

t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.65-1.98 (8H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 3.76 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.89-4.93 (1H, m), 5.43 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.10 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.77 (1H, br. s).

【0084】

実施例38

エチル 4-(2-ベンジルオキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-ベンジルオキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 128°C .

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 71.92; H, 6.52; N, 10.06.

Found: C, 71.66; H, 6.73; N, 9.85.

MS (EI): 417 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.64-1.67 (2H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.80 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.20 (2H, d, $J=30\text{ Hz}$), 5.60 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 6.96-7.03 (3H, m), 7.08 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 9.30 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

【0085】

実施例39

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-6-プロピル-
2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-メチルチオベンズアルデヒド (20 g)、メルドラム酸 (19 g)、3-ケトヘキサン酸エチルエステル (21 g) と酢酸アンモニウム (11 g) の酢酸 (130 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去することにより無色結晶 (9.7 g) を得た。ジメチルホルムアミド (1.3 g) のクロロホルム (5 mL) 溶液に氷冷下オキシ塩化リン (1.7 mL)、得られた無色結晶 (1.5 g) のクロロホルム (10 mL) 溶液を加え終夜攪拌した。氷冷下、酢酸ナトリウム (18.5 g) 水溶液を加え1時間攪拌した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、無色結晶 (0.9 g) を得た。得られた無色結晶 (0.9 g) のピリジン (10 mL) 溶液にヒドラジン (0.27 g) を加え3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物 (230 mg) を無色結晶として得た。

融点: 198℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{23}N_3O_2S$: C, 63.84; H, 6.49; N, 11.75.

Found: C, 63.56; H, 6.45; N, 11.64.

MS (EI): 357 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.82 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.67-2.71 (1H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 3.74 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.54 (1H, s), 6.99-7.06 (3H, m), 7.22-7.25 (2H, m), 9.38 (1H, br. s), 11.86 (1H, br. s).

[0086]

実施例 40

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メチルスルフィニルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオ)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート (100 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に-78℃でメタクロロ過安息香酸 (60 mg) を加え30分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去することにより無色結晶を得た。酢酸エチルより再結晶することにより標題化合物 (50 mg) を無色結晶として得た。

融点: 216℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{23}N_3O_3S$: C, 61.10; H, 6.21; N, 11.25.

Found: C, 61.32; H, 6.18; N, 10.99.

MS (EI): 373 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.68 (2H, m), 2.69-2.72 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.76-2.79 (1H, m), 3.90 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.36 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.20 (1H, s), 7.37-7.39 (2H, m), 7.85 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 9.59 (1H, br. s), 12.04 (1H, br. s).

【0087】

実施例 41

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-ニトロベンズアルデヒドと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 218℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{20}N_4O_4$: C, 60.66; H, 5.6

6; N, 15.72.

Found: C, 60.25; H, 5.65; N, 15.44.

MS (EI): 356 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.80 (3H, t, J=7.3Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.59-1.64 (2H, m), 2.69-2.73 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.72 (2H, q, J=7.3Hz), 5.45 (1H, s), 7.28-7.33 (3H, m), 7.56 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.76 (1H, d, J=7.3Hz), 9.64 (1H, br. s), 10.07 (1H, br. s).

【0088】

実施例42

エチル 4-(2-シアノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-
ピリゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-シアノベンズアルデヒドと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例3
9と同様にして製造した。

融点: 211°C.

Anal. Calcd. For: C₁₉H₂₀N₄O₂: C, 67.84; H, 5.99; N, 16.66.

Found: C, 67.49; H, 6.14; N, 16.23.

MS (EI): 336 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.61-1.67 (2H, m), 2.71-2.73 (1H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.80 (2H, q, J=7.3Hz), 5.48 (1H, s), 7.21-7.29 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.55 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.70 (1H, d, J=7.3Hz), 9.63 (1H, br. s), 12.07 (1H, br. s).

【0089】

実施例43

エチル 4-(2,3-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,3-ジフルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 207℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{19}F_2N_3O_2 \cdot 1/5 H_2O$: C, 61.

60; H, 5.57; N, 11.97.

Found: C, 61.41; H, 5.56; N, 11.59.

MS (EI): 347 (M⁺).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90-0.97 (6H, m), 1.60-1.66 (2H, m), 2.68-2.71 (1H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.83 (2H, q, J=7.3Hz), 5.45 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.76 (1H, s), 9.55 (1H, br. s), 12.03 (1H, br. s).

【0090】

実施例44

エチル 4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,3-ジクロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 220℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2$: C, 56.85; H,

5.04; N, 11.05.

Found: C, 56.35; H, 5.00; N, 11.01.

MS (EI): 380 (M⁺).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88 (3H,

t, J=7.3 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66-1.69 (2H, m), 2.74-2.77 (1H, m), 2.82-2.86 (1H, m), 3.81 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.66 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.31 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.59 (1H, br. s), 12.04 (1H, br. s).

【0091】

実施例45

エチル 4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
3-フルオロ-2-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 159-162℃.

Anal. Calcd. For: C₁₉H₂₂FN₃O₃·3/10H₂O: C, 65.42; H, 6.53; N, 12.05.

Found: C, 65.56; H, 6.29; N, 12.40.

MS (EI): 343 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.67-2.84 (2H, m), 3.80 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.35 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.23 (1H, s), 9.42 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

IR (KBr): ν=3265, 3193, 2966, 2934, 1668, 1591, 1520, 1466, 1240 cm⁻¹.

【0092】

実施例46

エチル 4-(2,3-ジメトキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピ

ル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2, 3-ジメトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様に製造した。

融点: 205-206℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{25}N_3O_4$: C, 64.67; H, 6.78; N, 11.31.

Found: C, 64.76; H, 6.81; N, 11.15.

MS (EI): 371 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.66-1.68 (2H, m), 2.68-2.70 (1H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.80-3.85 (2H, m), 5.44 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.11 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

【0093】

実施例 47

エチル 4-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様に製造した。

融点: 236-238℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{19}ClF_3N_3O_2$: C, 55.15; H, 4.63; N, 10.15.

Found: C, 55.07; H, 4.55; N, 10.13.

MS (EI): 413 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.82 (3H,

t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 5.72 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.41-7.42 (2H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 9.62 (1H, br. s), 12.05 (1H, br. s).

【0094】

実施例48

エチル 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

MS (EI): 363 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.62-1.67 (2H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 3.77 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.54 (1H, s), 7.08-7.13 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=2.5 Hz and 8.8 Hz), 9.53 (1H, br. s), 11.99 (1H, br. s).

【0095】

実施例49

エチル 4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2,5-ジフルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 168-169℃.

MS (EI): 347 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92-0.99 (6H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 2.67-2.71 (1H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 3.80-3.91 (2H, m),

4.03 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 5.40 (1H, s), 6.77-6.80 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.26 (1H, s), 9.59 (1H, br. s), 12.06 (1H, br. s).

【0096】

実施例50

エチル 4-(2,5-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル
-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,5-ジクロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 162℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 55.54; H, 5.18; N, 10.79.

Found: C, 55.50; H, 5.50; N, 11.17.

MS (EI): 380 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62-1.66 (2H, m), 2.64-2.67 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.81 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.55 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.61 (1H, br. s), 12.06 (1H, br. s).

【0097】

実施例51

エチル 4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6
-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

5-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 164-167℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{22}FN_3O_3$: C, 63.50; H, 6.17; N, 11.69.

Found: C, 63.24; H, 6.09; N, 11.70.

MS (EI): 359 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.62-2.91 (2H, m), 3.79 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 5.44 (1H, s), 6.33 (1H, dd, $J=3.0$ Hz and 7.8 Hz), 6.83-6.91 (2H, m), 7.17 (1H, s), 9.41 (1H, br. s), 11.89 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3252, 2955, 1657, 1510, 1232, 1074$ cm^{-1} .

【0098】

実施例52

エチル 4-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-クロロ-5-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 182°C.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$: C, 60.72; H, 5.90; N, 11.18.

Found: C, 60.58; H, 5.88; N, 11.07.

MS (EI): 375 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.64-2.67 (1H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 3.79 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.86 (3H, s), 5.44 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.94 (1

H, d, J=7.3 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.9 Hz and 7.3 Hz), 7.17 (1H, s), 9.43 (1H, br. s), 11.91 (1H, br. s).

【0099】

実施例53

エチル 4-(2,5-ジメトキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2,5-ジメトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 169-170℃.

MS (EI): 371 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.68-1.70 (2H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 2.94-2.97 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.79-3.83 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.02 (1H, q, J=7.3 Hz), 5.43 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.9 Hz and 8.8 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

【0100】

実施例54

エチル 4-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2,6-ジフルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 185℃.

Anal. Calcd. For: C₁₈H₁₉F₂N₃O₂·1/2 H₂O: C, 60.67%; H, 5.66%; N, 11.79%.

Found: C, 60.68; H, 5.46; N, 11.61.

MS (EI): 347 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90-0.97 (6H, m), 1.54-1.58 (2H, m), 2.51-2.54 (1H, m), 2.76-2.81 (1H, m), 3.82 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.53 (1H, s), 6.90 (2H, dd, J=7.3 Hz and 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.20 (1H, s), 9.50 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s).

【0101】

実施例55

エチル 4-(2,6-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,6-ジクロロベンズアルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 202℃.

Anal. Calcd. For: C₁₈H₁₉Cl₂N₃O₂3/10H₂O: C, 56.06; H, 5.12; N, 10.90.

Found: C, 56.28; H, 5.46; N, 10.78.

MS (EI): 380 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.83 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.57-1.62 (2H, m), 2.47-2.51 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.74 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.03 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.22 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.53 (1H, br. s), 11.93 (1H, br. s).

【0102】

実施例56

エチル 4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-

プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
 2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケト
 ヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 180-183℃.

MS (EI): 363 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=6.9Hz), 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.56-1.61 (2H, m), 2.50-2.85 (2H, m), 3.80 (2H, q, J=7.3Hz), 5.75 (1H, s), 7.01-7.17 (4H, m), 9.52 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): ν=3265, 1591, 1518, 1456, 1228, 1097 cm⁻¹.

【0103】

実施例57

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(ピリジン-3-イル)-2H
-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート 2塩酸塩

ピリジン-3-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 251℃.

Anal. Calcd. For: C₁₇H₂₀N₄O₂ · 2HCl : C, 52.99; H, 5.76; N, 14.54.

Found: C, 52.99; H, 5.67; N, 14.44.

MS (EI): 312 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.09 (3H, t, J=7.3Hz), 1.52-1.61 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 5.24 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 8.31-8.35 (2H, m), 8.66-8.69 (2H, m), 10.35 (1H, br. s).

【0104】

実施例 58

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロビル-4-(ピリジン-4-イル)-2H-
-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート 2塩酸塩

ピリジン-4-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 39
と同様にして製造した。

融点: 266℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot 2HCl$: C, 52.99; H, 5.76; N, 14.54.

Found: C, 52.63; H, 5.65; N, 14.69.

MS (EI): 312 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.12 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.52-1.59 (2H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 4.01 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.30 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 8.66 (1H, s), 8.72 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 10.39 (1H, br. s).

【0105】

実施例 59

エチル 4-(フラン-2-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロビル-2H-
-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

フラン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 108-111℃.

MS (EI): 301 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.05 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.58 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.66-2.72 (2H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.94 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.21 (1H, s),

5.78 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.23 (1H, s), 6.24 (2H, s), 7.75 (1H, s), 7.38 (1H, s), 9.42 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3207, 2962, 1703, 1479, 1348, 1205, 1076, 866$ cm⁻¹.

【0106】

実施例60

エチル 4-(フラン-3-イル)-4,7-ジヒドロ-4-(フラン-3-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

フラン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 121-123℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₉N₃O₃C₄H₄O₄: C, 57.54; H, 5.55; N, 10.07.

Found: C, 57.14; H, 5.55; N, 10.37.

MS (EI): 301 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.55-1.57 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.36 (1H, br. s), 3.50 (2H, br. s), 3.97 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.06 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.24 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, s), 9.31 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3350, 2972, 1591, 1467, 1361, 1203, 1089$ cm⁻¹.

【0107】

実施例61

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルフラン-3-イル)-6-プロピ

ル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メチルフラン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 123-125℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot 5H_2O$: C, 63.30; H, 6.81; N, 13.03.

Found: C, 63.51; H, 6.64; N, 12.96.

MS (EI): 315 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.58-1.60 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.92 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.99 (1H, s), 5.96 (1H, s), 7.21 (2H, s), 9.26 (1H, br. s), 11.91 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3265, 3198, 2964, 1591, 1514, 1224, 1209, 1093\text{ cm}^{-1}$.

【0108】

実施例62

エチル 4,7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(チオフェン-2-イル)-2-H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

チオフェン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 129-131℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot SC_4H_4O_4 \cdot 4H_2O$: C, 54.85; H, 5.41; N, 9.59.

Found: C, 54.59; H, 5.22; N, 9.97.

MS (EI): 317 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.06 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.58-1.

6.0 (2H, m), 2.72-2.74 (2H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.94 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 5.44 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.37 (1H, s), 9.50 (1H, br. s).

【0109】

実施例 63

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(3-メチルチオフェン-2-イル)-6-ブ
ロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
3-メチルチオフェン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサ
ン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 125℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{21}N_3O_2SH_2O$: C, 58.43; H, 6.63; N, 12.02.

Found: C, 58.59; H, 6.33; N, 12.12.

MS (EI): 331 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.63 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.83-2.90 (2H, m), 3.88 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.29 (1H, s), 9.45 (1H, br. s), 11.98 (1H, br. s).
IR (KBr): $\nu=3267, 3196, 2968, 1664, 1510, 1267, 1201, 1091$ cm^{-1} .

【0110】

実施例 64

エチル 4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-ブ
ロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレ
イン酸塩

5-クロロチオフェン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサ

サン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 129-131℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{18}N_3O_2SC_4H_4O_4$: C, 51.33;
H, 4.74; N, 8.98.

Found: C, 51.34; H, 4.54; N, 9.03.

MS (EI): 351 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.10 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.59-1.61 (2H, m), 2.57-2.82 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 3.38 (1H, s), 3.98 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 5.36 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.42 (1H, s), 9.60 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3205, 2964, 2629, 1618, 1471, 1363, 1205, 1080, 889, 652$ cm^{-1} .

【0111】

実施例65

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(チオフェン-3-イル)-2
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩
チオフェン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 141-143℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{19}N_3O_2SC_4H_4O_4$: C, 54.42;
H, 5.35; N, 9.69.

Found: C, 54.17; H, 5.23; N, 9.66.

MS (EI): 317 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.03 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.59-1.61 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.50 (2H, br.

s), 3.91 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.26 (2H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J=3.0\text{ Hz}$ and 4.9 Hz), 7.33 (1H, s), 12.0 (1H, br. s).

IR (KBr) : $\nu=3346, 2980, 2611, 1697, 1467, 1361, 1205, 1087\text{ cm}^{-1}$.

【0112】

実施例66

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-プロピル-2-H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

ナフタレン-1-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 182°C .

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 73.11; H, 6.41; N, 11.63.

Found: C, 72.95; H, 6.47; N, 11.40.

MS (EI) : 361 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.62 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.69-1.73 (2H, m), 2.73-2.76 (1H, m), 2.84-2.87 (1H, m), 3.67 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.95 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.49 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.57 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.45 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

【0113】

実施例67

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-6-プロピル-2
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩
 ナフタレン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 136-138℃.

Anal. Calcd. For: $C_{22}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$: C, 64.79; H, 5.75; N, 8.72.

Found: C, 64.86; H, 5.57; N, 8.99.

MS (EI): 361 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92-0.98 (6H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 3.80 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.27 (1H, s), 6.25 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.41-7.43 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.73-7.77 (2H, m), 9.47 (1H, br. s).
 IR (KBr): $\nu=3202, 2962, 1701, 1464, 1359, 1222$ cm^{-1} .

【0114】

実施例68

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
 2-メトキシナフタレン-1-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 188-191℃.

Anal. Calcd. For: $C_{23}H_{25}N_3O_3 \cdot 2/5 H_2O$: C, 69.29; H, 6.52; N, 10.54.

Found: C, 69.35; H, 6.62; N, 10.21.

MS (EI): 391 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.71 (3H,

t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.62-1.63 (2H, m), 2.49-2.86 (2H, m), 3.61 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.97 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.16-7.51 (3H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.43 (1H, br. s), 11.77 (1H, br. s).

IR (KBr) : $\nu=3258, 1655, 1593, 1082\text{ cm}^{-1}$.

【0115】

実施例69

エチル 4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケートヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 194-196°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 67.97; H, 6.56; N, 11.89.

Found: C, 67.97; H, 6.68; N, 11.77.

MS (EI) : 353 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.66 (2H, m), 2.67-2.70 (1H, m), 2.82-2.84 (1H, m), 3.15 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.83-3.86 (2H, m), 4.55-4.58 (2H, m), 5.29 (1H, s), 6.64 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 6.72 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.20 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 11.86 (1H, br. s).

【0116】

実施例 70

エチル 4-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 200-210℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{22}BrN_3O_3$: C, 55.57; H, 5.13; N, 9.72.

Found: C, 55.23; H, 5.09; N, 9.89.

MS (EI): 432 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93-0.98 (6H, m), 1.64 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.63 (1H, m), 2.88-2.90 (1H, m), 3.16 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 3.85-3.87 (2H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.22 (1H, s), 9.44 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

【0117】

実施例 71

エチル 4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾ[b]フラン-7-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾフラン-7-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 155-158℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{24}N_3O_3C_4H_4O_4$: C, 57.95; H, 5.45; N, 8.11.

Found: C, 57.57; H, 5.28; N, 8.47.

MS (EI): 401 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.65 (2H, m), 2.40-2.73 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.84 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5.05 (1H, m), 5.23 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 9.43 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3207, 2976, 1589, 1462, 1201, 1082\text{ cm}^{-1}$.

【0118】

実施例72

エチル 4-(2H-1-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2H-1-ベンゾピラン-8-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 194℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 69.02; H, 6.34; N, 11.50.

Found: C, 68.60; H, 6.43; N, 11.25.

MS (EI): 194 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.64-1.68 (2H, m), 2.62-2.66 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.81 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.85 (2H, dd, $J=2.0\text{ Hz}$ and 9.8 Hz), 5.39 (1H, s), 5.89 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 6.67-6.80 (3H, m), 7.18 (1H, s), 9.31 (1H, br. s)

, 11.86 (1H, br. s).

【0119】

実施例73

エチル 4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 208℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{25}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$: C, 67.01; H, 6.96; N, 11.16.

Found: C, 67.41; H, 6.84; N, 10.93.

MS (EI): 367 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 1.92-1.96 (2H, m), 2.67-2.82 (4H, m), 3.80 (2H, q, J=7.3Hz), 4.22-4.26 (2H, m), 5.41 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 6.71-6.75 (2H, m), 7.17 (1H, s), 9.25 (1H, br. s), 11.80 (1H, br. s).

【0120】

実施例74

エチル 4,7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(キノリン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

キノリン-4-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 198℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot 2/5 H_2O$: C, 68.24; H, 6.22; N, 15.16.

Found: C, 68.39; H, 6.04; N, 14.83.

MS (EI): 362 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.61 (3H, t, J=7.3Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.68-1.72 (2H, m), 2.76-2.78 (1H, m), 2.86-2.89 (1H, m), 3.66-3.68 (2H, m), 5.97 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=4.4Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.74 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.99 (1H, d, J=7.3Hz), 8.48 (1H, d, J=7.8Hz), 8.73 (1H, d, J=4.4Hz), 9.61 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

【0121】

実施例75

エチル 4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
ベンゾ[b]チオフェン-3-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 222℃.

Anal. Calcd. For: C₂₀H₂₁N₃O₂S: C, 65.37; H, 5.76; N, 11.44.

Found: C, 65.11; H, 5.31; N, 11.83.

MS (EI): 238 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.64 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20 (3H, t, J=7.3Hz), 1.56-1.58 (2H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.3Hz), 4.89 (1H, s), 7.42-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.96-8.01 (2H, m), 10.32 (1H, br. s), 12.13 (1H, br. s)

【0122】

実施例76

エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4,7-ジ
ヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキ
シレート

2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾール
と3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 207℃.

Anal. Calcd. For: C₁₈H₁₉N₅O₃: C, 61.18; H, 5.4
2; N, 19.82.

Found: C, 61.06; H, 5.50; N, 19.66.

MS (EI): 353 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.77 (3H,
t, J=7.3Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 2.72-2
.77 (1H, m), 2.82-2.86 (1H, m), 3.79 (2H, q,
J=7.3Hz), 5.68 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=7.3H
z), 7.22 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=7.3Hz and
7.4Hz), 7.78 (1H, d, J=7.3Hz), 9.66 (1H, b
r. s), 12.01 (1H, br. s).

【0123】

実施例77

エチル 4-(1,3-ベンズジオキサゾール-4-イル)-4,7-ジヒドロ
-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレ
ート

1,3-ベンズジオキサゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-
ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 203-207℃.

Anal. Calcd. For: C₁₉H₂₁N₃O₄·10H₂O: C, 63.8
9; H, 5.98; N, 11.76.

Found: C, 63.72; H, 5.86; N, 12.01.

MS (EI) : 355 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.61-1.67 (2H, m), 2.64-2.82 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 5.28 (1H, s), 5.99 (1H, s), 6.00 (1H, d, J=9.7Hz), 6.50 (1H, d, J=5.9Hz), 6.65 (1H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 7.25 (1H, s), 9.40 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s) .

IR (KBr) : ν=3265, 3188, 2962, 1662, 1587, 1514, 1462, 1253, 1215, 1066 cm⁻¹.

【0124】

実施例78

エチル 4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩
6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

MS (EI) : 430 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.18 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.62-1.64 (2H, m), 2.66-2.82 (2H, m), 2.99 (2H, s), 3.80 (2H, t, J=7.3Hz), 5.32 (1H, s), 6.01 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.14 (1H, s), 9.31 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s) .

IR (KBr) : ν=3281, 2974, 1672, 1599, 1520, 1207, 1155, 1091 cm⁻¹.

【0125】

実施例 79

エチル 4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1,4-ベンゾオキサジン-8-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

MS (EI): 444 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.20 (6H, s), 1.35 (3H, s), 1.63-1.65 (2H, m), 2.83 (2H, s), 3.00 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.34 (1H, s), 6.26 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.13 (1H, s), 9.33 (1H, s), 11.82 (1H, br. s).

IR (KBr): ν=3273, 2974, 1666, 1597, 1518, 1458, 1259, 1211 cm⁻¹.

【0126】

実施例 80

エチル 4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 147-149℃.

Anal. Calcd. For: C₂₀H₂₃N₃O₄C₄H₄O₄: C, 59.37; H, 5.60; N, 8.66.

Found: C, 59.12; H, 5.63; N, 8.57.

MS (EI): 369 (M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.64-2.68 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 3.86 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.14 (4H, s), 4.99 (1H, s), 6.26 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3211, 2694, 2878, 2658, 1697, 1506, 1466, 1363, 1302, 1082\text{cm}^{-1}$.

【0127】

実施例81

エチル 4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

ベンゾ[b]フラン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 123-125°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 61.19; H, 5.43; N, 8.92.

Found: C, 61.02; H, 5.41; N, 9.27.

MS (EI): 351 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.63 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.73-2.76 (2H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.93 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.36 (1H, s), 6.24 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 9.51 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3190, 3080, 2962, 1705, 1581, 1454, 1359, 1195, 883\text{cm}^{-1}$.

【0128】

実施例82

エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-エチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトペンタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 213℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$: C, 61.54; H, 5.47; N, 12.66.

Found: C, 61.54; H, 5.46; N, 12.68.

MS (EI): 331 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.21 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.78-2.84 (2H, m), 3.78 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.58 (1H, s), 7.07-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.52 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s)

【0129】

実施例83

エチル 6-ブチル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘプタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 209℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{22}ClN_3O_2 \cdot 5H_2O$: C, 62.79; H, 6.21; N, 11.56.

Found: C, 62.78; H, 6.11; N, 11.45.

MS (EI): 359 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.36-1.42 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 2.72-2.76 (1H, m), 2.83-2.86 (1H, m), 3.78 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.58 (1H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.24 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.49 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s).

【0130】

実施例84

メチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メトキシメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-メトキシアセト酢酸メチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 160°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 57.33; H, 4.83; N, 12.59.

Found: C, 57.53; H, 4.86; N, 12.58.

MS (EI): 333 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.08-7.13 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 9.14 (1H, br. s), 12.08 (1H, br. s).

【0131】

実施例85

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとベンゾイルアセト酢酸エ

チルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 214℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{18}ClN_3O_2 \cdot 3/10H_2O$: C, 65.47; H, 4.87; N, 10.91.

Found: C, 65.29; H, 4.73; N, 10.93.

MS (EI): 379 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.57 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.52 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.65 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.27 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.37-7.40 (8H, m), 9.53 (1H, br. s), 12.04 (1H, br. s).

【0132】

実施例86

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと(4-メトキシベンゾイル)酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 211℃.

Anal. Calcd. For: $C_{22}H_{20}ClN_3O_3$: C, 64.47; H, 4.92; N, 10.25.

Found: C, 64.30; H, 5.00; N, 10.24.

MS (EI): 409 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.64 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.56 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.79 (3H, s), 5.63 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 9.45 (1H, br. s), 12.03 (1H, br. s).

【0133】

実施例 87

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと(チオフェン-2-カルボニル)酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 200℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{16}ClN_3O_2S$: C, 59.14; H, 4.18; N, 10.89.

Found: C, 59.04; H, 4.31; N, 11.14.

MS (EI): 385 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.04 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.16 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.18-7.70 (7H, m), 9.60 (1H, br. s), 12.74 (1H, br. s).

【0134】

実施例 88

エチル 6-ベンジル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-フェニルアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 247℃.

Anal. Calcd. For: $C_{22}H_{20}ClN_3O_2 \cdot 1/5 H_2O$: C, 66.48; H, 5.17; N, 10.57.

Found: C, 66.30; H, 5.17; N, 10.37.

MS (EI): 393 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.81 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.76 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.25 (2H, s), 5.65 (1H, s), 7.06-7.41 (10H, m), 9.6

8 (1H, br. s), 12.01 (1H, br. s).

【0135】

実施例89

エチル 6-エチル-4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトペンタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 169℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{21}N_3O_3 \cdot 10H_2O$: C, 64.97; H, 6.54; N, 12.63.

Found: C, 64.86; H, 6.84; N, 12.33.

MS (EI): 327 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.18 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.73-2.76 (1H, m), 2.81-2.85 (1H, m), 3.74 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 5.46 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.14 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

【0136】

実施例90

エチル 6-ブチル-4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘプタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 190℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{25}N_3O_3 \cdot 2H_2O$: C, 65.91; H, 7.19; N, 11.53.

Found: C, 65.92; H, 7.07; N, 11.88.

MS (EI): 355 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.85 (3H, t, J=7.3Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.44 (2H, m), 1.59-1.64 (2H, m), 2.64-2.68 (1H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.81 (2H, q, J=7.3Hz), 3.85 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.14 (1H, s), 9.29 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

【0137】

実施例91

メチル 4, 7-ジヒドロ-6-メトキシメチル-4-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-メトキシアセト酢酸メチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 186℃.

Anal. Calcd. For: C₁₇H₁₉N₃O₄·1/5H₂O: C, 61.32; H, 5.87; N, 12.62.

Found: C, 61.34; H, 5.84; N, 12.52.

MS (EI): 329 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.46 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.22 (1H, s), 8.94 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

【0138】

実施例92

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニル-2
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとベンゾイル酢酸エチル
エステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 195℃.

Anal. Calcd. For: $C_{22}H_{21}N_3O_3$: C, 70.38; H, 5.64; N, 11.19.

Found: C, 70.41; H, 5.71; N, 11.27.

MS (EI): 375 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.55 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.53 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.88 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 6.94 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.18 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.37-7.40 (5H, m), 9.33 (1H, br. s), 11.90 (1H, br. s).

【0139】

実施例93

4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-
2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

ニトロメタン (50 g) の水溶液 (50 mL) に n -ブチルアルデヒド (59 g) の水溶液 (50 mL) を加え 60℃、6時間加熱攪拌した。空冷後酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧留去し褐色油状物 (58 g) を得た。得られた油状物 (50 g) の水 (50 mL)、アセトン (50 mL) 混合溶液にクロム酸ナトリウム (70 g) を加え、氷冷下濃硫酸 (46 mL) を滴下し、5時間攪拌した。氷水 (200 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製することにより、1-ニトロペンタン-2-オン (40 g) を褐色油状物として得た。2-クロロベンズアルデヒド (1.8 g)、3-アミノピラゾール (

1.0 g) と 1-ニトロペンタン-2-オン (1.4 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (680 mg) を黄色結晶として得た。

融点: 228℃.

Anal. Calcd. For: $C_{15}H_{15}ClN_4O_2$: C, 56.52; H, 4.74; N, 17.58.

Found: C, 56.26; H, 4.91; N, 17.64.

MS (EI): 318 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.70-1.73 (2H, m), 2.89-2.91 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 5.90 (1H, s), 7.09-7.21 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.44 (1H, s), 10.84 (1H, br. s), 12.43 (1H, br. s).

【0140】

実施例 94

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾル [3,4-b] ピリジン

アセトニトリル (4.8 g) の THF (150 mL) 溶液に -78℃ で *n*-BuLi (67 mmol) を加えた。さらにブタン酸メチルエステル (10 g) を加え 1 時間攪拌した。塩酸酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製することにより、1-シアノペンタン-2-オン (5.5 g) を無色油状物として得た。2-クロロアルデヒド (1.9 g)、3-アミノピラゾール (1.0 g) と 1-シアノペンタン-2-オン (1.6 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、析出した結晶を濾取することにより、標題化合物 (1.3 g) を無色結晶として得た。

融点: 248℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{15}ClN_4$: C, 64.32; H, 5.06; N, 18.75.

Found: C, 64.49; H, 5.18; N, 18.81.

MS (EI): 298 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.70 (2H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 5.36 (1H, s), 7.23-7.26 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.83 (1H, br. s), 12.15 (1H, br. s).

【0141】

実施例95

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

アセトニトリル (76 g) の DMSO (100 mL) 溶液に p-アニス酸メチルエステル (100 g) を加え 60℃、1時間過熱攪拌した。放冷後、冷水 (500 mL) に滴下し塩酸性にした後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し酢酸エチルで再結晶することにより、ベンゾイルアセトニトリル (60 g) を無色結晶として得た。2-クロロベンズアルデヒド (1.7 g)、3-アミノピラゾール (1.0 g) とベンゾイルアセトニトリル (1.8 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、析出した結晶を濾取することにより、標題化合物 (2.63 g) を無色結晶として得た。

融点: 124℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{15}ClN_4O_{8/5}H_2O$: C, 61.34; H, 4.68; N, 14.31.

Found: C, 61.32; H, 4.88; N, 14.31.

MS (EI): 362 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.4Hz), 7.32 (1H, s), 7.35-7.39 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.99 (1H, br. s), 12.22 (1H, br. s).

【0142】

実施例96

4-(2-クロロフェニル)-2,4,7,8-テトラヒドロフラノ[3,4-b]ピラゾロ[4,3-e]ピリジン-5-オン

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-クロロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: $>270^\circ\text{C}$.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C, 57.02; H, 3.69; N, 14.25.

Found: C, 57.13; H, 3.39; N, 14.38.

MS (FAB): 288 ($\text{M}^+ + 1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.91 (2H, dd, $J=5.6\text{Hz}$ and 26.6Hz), 5.34 (1H, s), 7.15-7.24 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 10.31 (1H, br. s), 12.20 (1H, br. s).

IR (KBr): $\nu=3167, 2966, 1722, 1637, 1608, 1510, 1026\text{cm}^{-1}$.

【0143】

実施例97

5'-エトキシカルボニル-4',7'-ジヒドロ-6'-プロピル-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-3(2H),4'-2'H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン]-1-オキシド

2-メチルチオベンズアルデヒド (62g)、メルドラム酸 (58.7g)、3

ーケトヘキサン酸エチルエステル (64.4 g) と酢酸アンモニウム (40 g) の酢酸 (400 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去することにより無色結晶 (40.2 g) を得た。ジメチルホルムアミド (26.3 g) のクロロホルム (100 mL) 溶液に氷冷下オキシ塩化リン (33.6 mL)、得られた無色結晶 (30 g) のクロロホルム (200 mL) 溶液を加え終夜撹拌した。氷冷下、酢酸ナトリウム (370 g) 水溶液を加え1時間撹拌した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、無色結晶を得た。得られた無色結晶のアセトン (500 mL) 溶液に硝酸二アンモニウムセリウム (42 g) を加え30分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し溶媒を減圧留去することにより無色結晶を得た。得られた無色結晶のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に-78℃でメタクロ過安息香酸 (12 g) を加え30分間撹拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去することにより無色結晶を得た。酢酸エチルより再結晶することにより無色結晶 (15 g) を得た。得られた無色結晶のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に-78℃でリチウムジイソプロピルアミド (2.5 当量) を加えた直後、メタノール、塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去することにより油状物を得た。得られた油状物のピリジン (50 mL) 溶液にヒドラジン (4.2 g) を加え2時間加熱撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物 (0.8 g) を無色結晶として得た。

融点: 246℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{21}N_3O_3S$: C, 61.44; H, 5.70; N, 11.31.

Found: C, 61.58; H, 5.81; N, 11.16.

MS (EI): 371 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.70 (3H,

t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.63-1.68 (2H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.07 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 3.64 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 7.05-7.09 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.50 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.81 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.83 (1H, br. s), 12.11 (1H, br. s).

【0144】

実施例 98

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド (15 g)、メルドラム酸 (16 g)、3-ケトヘキサン酸エチルエステル (17.4 g) と酢酸アンモニウム (9.4 g) の酢酸 (110 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去することにより無色結晶 (8.0 g) を得た。得られた無色結晶 (5.2 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液にエタンジチオール (20 mL)、塩化アルミニウム (32 g) を加え2時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液により中和した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、無色結晶 (2.0 g) を得た。ジメチルホルムアミド (1.9 g) のクロロホルム (10 mL) 溶液に氷冷下オキシ塩化リン (2.5 mL)、得られた無色結晶のクロロホルム (20 mL) 溶液を加え終夜攪拌した。氷冷下、酢酸ナトリウム (27 g) 水溶液を加え1時間攪拌した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、無色油状物 (1.4 g) を得た。得られた無色油状物のピリジン (10 mL) 溶液にヒドラジン (0.7 g) を加え2時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物

(0.2 g) を無色結晶として得た。

融点: 177°C

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{21}N_3O_3$: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84.

Found: C, 65.96; H, 6.21; N, 12.66.

MS (EI): 327 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.80 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.56–1.59 (2H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 3.76 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.50 (1H, s), 7.28–7.33 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.76 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.64 (1H, br. s), 9.68 (1H, br. s), 10.12 (1H, br. s).

【0145】

実施例99

エチル 4-(2-アミノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート (1.86 g) のメタノール (30 mL) 溶液に5%パラジウム炭素 (500 mg) を加え10気圧、3時間搅拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素を除いた後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサノール-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物 (120 mg) を無色結晶として得た。

融点: 179°C.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{22}N_4O_2$: C, 66.24; H, 6.79; N, 17.17.

Found: C, 65.96; H, 6.62; N, 17.16.

MS (EI): 326 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.58-1.64 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.78 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.52 (1H, s), 6.35-6.38 (2H, br. s), 7.28-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$ and 7.4 Hz), 7.78 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.58 (1H, br. s), 11.48 (1H, br. s).

【0146】

実施例100

エチル 4-(2-エチルフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-エチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 186°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 70.03; H, 7.46; N, 12.25.

Found: C, 69.91; H, 7.53; N, 11.98.

MS (EI): 339 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.64 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.64-2.68 (1H, m), 2.77-2.86 (3H, m), 3.78 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.34 (1H, s), 6.98-7.01 (3H, m), 7.07-7.10 (2H, m), 9.34 (1H, s), 11.89 (1H, s).

【0147】

実施例101

エチル 4,7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2-プロピルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-プロピルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 197℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{27}N_3O_2$: C, 71.36; H, 7.70; N, 11.89.

Found: C, 71.07; H, 7.73; N, 11.84.

MS (EI): 353 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.94-1.00 (6H, m), 1.64 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.68-2.80 (4H, m), 3.79 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.33 (1H, s), 6.98-7.06 (5H, m), 9.34 (1H, s), 11.88 (1H, s).

【0148】

実施例102

エチル 4-(2-ブチルフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-ブチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 175℃.

Anal. Calcd. For: $C_{22}H_{29}N_3O_2$: C, 71.90; H, 7.95; N, 11.43.

Found: C, 71.50; H, 7.94; N, 11.36.

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.92-0.97 (6H, m), 1.40 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.66 (4H, m), 2.70-2.82 (4H, m), 3.80 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.33 (1H, s), 6.97-7.06 (5H, m), 9.34 (1H, s), 11.88 (1H, s).

【0149】

実施例103

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(インダン-4-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

インダン-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 181-183°C.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{25}N_3O_2$: C, 71.77; H, 7.17; N, 11.96.

Found: C, 71.66; H, 7.14; N, 11.88.

MS (EI): 351 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62 (2H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.52-3.10 (6H, m), 3.77 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.17 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.14 (1H, s), 9.33 (1H, br. s), 11.87 (1H, br. s).

【0150】

実施例104

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

【0151】

実施例105

エチル 4-(ベンゾ[b]フラン-7-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

【0152】

実施例106

エチル 4-(ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-

プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
 ベンゾ [b] チオフェン-7-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘ
 キサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 166℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{21}N_3O_2S \cdot 2H_2O$: C, 59.53;
 H, 6.25; N, 10.41.

Found: C, 59.77; H, 6.46; N, 9.95.

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.74 (3, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.65-1.69 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.71 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.48 (1H, s), 7.11-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J=7.4$ Hz and 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 9.57 (1H, s), 11.91 (1H, s)

【0153】

実施例 107

5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピル-スビロ [ベンゾ [b] チオフェン-3 (2H), 4'-2'H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン]

5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピル-スビロ [ベンゾ [b] チオフェン-3 (2H), 4'-2'H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン] -1-オキシド (100 mg) の四塩化炭素 (20 mL) 溶液にヨウ化トリメチルシラン (0.1 g) を加え 30 分間加熱攪拌した。空冷後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (20 mg) を無色結晶として得た。

融点: 147℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{21}N_3O_2S$: C, 64.20; H, 5.95; N, 11.82.

Found: C, 64.18; H, 6.14; N, 11.56.

MS (EI): 355 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.73 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64–1.67 (2H, m), 2.56–2.64 (2H, m), 3.03 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 3.72 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.03 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.65 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s).

【0154】

実施例108

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-メチル-4-フェニル-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピル-スピロ [ベンゾ [b] チオフェン-3 (2H), 4'-2' H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン]-1-オキシド (100mg) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に氷冷下、リン酸水素二ナトリウム (1.2g)、メタノール (5mL) を加え、さらに10%ナトリウムアマルガム (3.0g) を加えた。5時間攪拌した後セライト濾過し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (80mg) を無色結晶として得た。

融点: 207°C.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{23}N_3O_2$: C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91.

Found: C, 69.89; H, 7.18; N, 12.99.

MS (EI) : 325 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.71 (3H, t, J=7.3Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.68 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.48-2.56 (2H, m), 3.71 (2H, q, J=7.3Hz), 6.73-7.01 (5H, m), 7.10 (1H, s), 9.71 (1H, br. s), 11.87 (1H, br. s) .

【0155】

実施例109

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2, 3, 5-トリクロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 218-220℃ (分解) .

Anal. Calcd. For: C₁₈H₁₈Cl₃N₃O₂: C, 52.13; H, 4.37; N, 10.13.

Found: C, 51.76; H, 4.37; N, 10.07.

MS (EI) : 414 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.89 (3H, t, J=6.9Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.67 (2H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 5.62 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=1.6Hz), 7.33 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.4Hz), 9.69 (1H, s), 12.12 (1H, s) .

【0156】

実施例110

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] オキセピン-9-イル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

【0157】

実施例 111

エチル 4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
 3-クロロ-2-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサ酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 185℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$: C, 63.42; H, 6.16; N, 11.68.

Found: C, 63.37; H, 6.12; N, 11.65.

MS (EI): 359 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.66 (2H, m), 2.67-2.69 (1H, m), 2.74-2.78 (1H, m), 3.78 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.39 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.4 Hz), 7.12 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.24 (1H, s), 9.44 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

【0158】

実施例 112

エチル 4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサ酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 180℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{19}N_5O_2S$: C, 58.52; H, 5.18; N, 18.96.

Found: C, 58.51; H, 5.19; N, 18.81.

MS (EI) : 369 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.62 (3H, t, J=7.3Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.68-1.72 (2H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 3.72 (2H, q, J=7.3Hz), 6.02 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.3Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.83 (1H, d, J=7.3Hz), 9.55 (1H, s), 11.89 (1H, s).

【0159】

実施例113

エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 228℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₅N₅O₃: C, 59.07; H, 4.65; N, 21.53.

Found: C, 58.85; H, 4.75; N, 21.17.

MS (EI) : 325 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.75 (3H, t, J=7.3Hz), 2.42 (3H, s), 3.79 (2H, q, J=7.3Hz), 5.67 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=6.6Hz), 7.23 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.78 (1H, d, J=9.0Hz), 9.69 (1H, s), 12.02 (1H, s).

【0160】

実施例114

エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4,7-ジ

ヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキ
シレート

2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾール
とベンゾイル酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様に製造した。

融点: 190℃.

Anal. Calcd. For: C₂₁H₁₇N₅O₃: C, 65.11; H, 4.42; N, 18.08.

Found: C, 64.99; H, 4.59; N, 18.06.

MS (EI): 387 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.54 (3H, t, J=7.3Hz), 3.56 (2H, q, J=7.3Hz), 5.68 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.26-7.42 (6H, m), 7.72 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 7.94 (1H, d, J=7.3Hz), 9.71 (1H, s), 12.08 (1H, s).

[0161]

実施例 115

エチル 4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-フェニル
-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2, 3-ジクロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとベンゾイル酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様に製造した。

融点: 214℃.

Anal. Calcd. For: C₂₁H₁₇N₅O₃: C, 65.11; H, 4.42; N, 18.08.

Found: C, 64.85; H, 4.48; N, 17.92.

MS (EI): 387 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57 (3H, t, J=7.3Hz), 3.52 (2H, q, J=7.3Hz), 5.70 (1H, s), 7.30-7.40 (9H, m), 9.61 (1H, s), 12.12 (1H, s).

【0162】

実施例116

(+) エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例76記載の化合物を光学分割用セミ分取カラム(CHIRALPAK AS, 1.0cm×25cm, 溶離液 n-ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン=90/10/0.1, 流速 2.0mL/min, UV 254nm, 保持時間 40分, ダイセル化学工業)で分取することにより標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 159℃.

MS (EI): 353 (M⁺).

比旋光度: $[\alpha]_D = +260^\circ$ (EtOH, c=0.5).

【0163】

実施例117

(-) エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例76記載の化合物を光学分割用セミ分取カラム(CHIRALPAK AS, 1.0cm×25cm, 溶離液 n-ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン=90/10/0.1, 流速 2.0mL/min, UV 254nm, 保持時間 55分, ダイセル化学工業)で分取することにより標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 160℃.

MS (EI): 353 (M⁺).

比旋光度: $[\alpha]_D = -277^\circ$ (EtOH, c=0.5).

【0164】

実施例118

4-(2-ブロモフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-

2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

n-ブチルアルデヒド、2-ブロモベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 226℃.

Anal. Calcd. For: $C_{15}H_{15}BrN_4O_2$: C, 49.60; H, 4.16; N, 15.43.

Found: C, 49.57; H, 4.28; N, 14.96.

MS (EI): 363 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.72-1.76 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 5.89 (1H, s), 7.07-7.1 (2H, m), 7.25 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4Hz), 7.47 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.84 (1H, s), 12.43 (1H, s).

[0165]

実施例119

4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

n-ブチルアルデヒド、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 223℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{18}N_4O_3$: C, 61.13; H, 5.77; N, 17.82.

Found: C, 61.01; H, 5.87; N, 17.92.

MS (EI): 314 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.72-1.78 (2H, m), 2.82-3.04 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4Hz), 6.90 (1H, d, $J=7$

. 3 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10 (1H, dd, J=7.5 Hz and 7.4 Hz), 7.33 (1H, s), 10.68 (1H, s), 12.29 (1H, s).

【0166】

実施例120

4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾル[3,4-b]ピリジン

n-ブチルアルデヒド、2-メチルチオベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 211℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₈N₄O₂S: C, 58.16; H, 5.49; N, 16.96.

Found: C, 57.94; H, 5.47; N, 16.53.

MS (EI): 330 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71-1.76 (2H, m), 2.8-3.00 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J=7.5 Hz and 7.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.5 Hz and 7.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.41 (1H, s), 10.74 (1, s), 12.34 (1H, s).

【0167】

実施例121

4,7-ジヒドロ-5-ニトロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾル[3,4-b]ピリジン

n-ブチルアルデヒド、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 204℃.

Anal. Calcd. For: C₁₅H₁₅N₅O₄: C, 54.71; H, 4.5

9; N, 21.27.

Found: C, 54.50; H, 4.77; N, 21.32.

MS (EI): 329 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 1.69-1.74 (2H, m), 2.85-2.99 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.3Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.3Hz), 7.38 (1H, s), 10.69 (1, s), 12.34 (1H, s).

【0168】

実施例122

4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

n-ブチルアルデヒド、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 239℃.

Anal. Calcd. For: C₁₅H₁₄Cl₂N₄O₂: C, 51.01; H, 4.00; N, 15.86.

Found: C, 50.70; H, 4.06; N, 15.60.

MS (EI): 353 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.74 (2H, m), 2.89-2.92 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 5.96 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=7.3Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.5Hz and 7.4Hz), 7.43 (1H, d, J=7.3Hz), 7.49 (1H, s), 10.98 (1H, s), 12.49 (1H, s).

【0169】

実施例123

4,7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

n-ブチルアルデヒド、ナフタレン-1-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 226℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{18}N_4O_2$: C, 68.25; H, 5.43; N, 16.76.

Found: C, 68.29; H, 5.20; N, 16.67.

MS (EI): 334 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.06 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.76-1.82 (2H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4 Hz), 7.54 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4 Hz), 7.60 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4 Hz), 7.71 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.80 (1H, s), 12.29 (1H, s).

【0170】

実施例124

4,7-ジヒドロ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

n-ブチルアルデヒド、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-アルデヒド、3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 234℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{20}N_4O_3$: C, 63.52; H, 5.92; N, 16.46.

Found: C, 63.22; H, 5.94; N, 16.44.

MS (EI): 340 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 1.92-1.95 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 2.85-3.02 (2H,

m), 4.23-4.28 (2, m), 5.71 (1H, s), 6.61-6.67 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (1H, s), 10.64 (1H, s), 12.28 (1H, s).

【0171】

実施例125

4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-5-ニトロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

アセトアルデヒド、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: >270℃.

Anal. Calcd. For: C₁₃H₁₀Cl₂N₄O₂: C, 48.02; H, 3.10; N, 17.23.

Found: C, 48.05; H, 3.12; N, 17.24.

MS (EI): 325 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66 (3H, s), 5.94 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.50 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.49 (1H, s).

【0172】

実施例126

4-(2,3-ジクロロフェニル)-6-エチル-4,7-ジヒドロ-5-ニトロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

プロピオンアルデヒド、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 250℃.

Anal. Calcd. For: C₁₄H₁₂Cl₂N₄O₂: C, 49.58; H, 3.57; N, 16.52.

Found: C, 49.54; H, 3.62; N, 16.73.

MS (EI) : 339 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.29 (3H, t, J=7.3Hz), 2.98-3.01 (2H, m), 5.94 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=7.3Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 7.42 (1H, d, J=7.2Hz), 7.49 (1H, s), 10.93 (1H, s), 12.49 (1H, s).

【0173】

実施例127

6-ブチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ニトロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ベンチルアルデヒド、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例93と同様にして製造した。

融点: 220℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₆Cl₂N₄O₂: C, 52.33; H, 4.39; N, 15.26.

Found: C, 52.64; H, 4.61; N, 14.51.

MS (EI) : 367 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.46 (2H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 5.95 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.2Hz), 7.23 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 7.42 (1H, d, J=7.2Hz), 7.48 (1H, s), 10.97 (1H, s), 12.28 (1H, s).

【0174】

実施例128

4-(2-ブロモフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-ブロモベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 237℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{15}BrN_4$: C, 55.99; H, 4.41; N, 16.32.

Found: C, 55.97; H, 4.45; N, 16.40.

MS (EI): 343 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.70 (2, m), 2.40-2.44 (2H, m), 5.35 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4Hz), 7.22 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4Hz), 7.59 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.84 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0175】

実施例129

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 203℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{18}N_4O$: C, 69.37; H, 6.16; N, 19.03.

Found: C, 69.34; H, 6.25; N, 19.01.

MS (EI): 294 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.65-1.70 (2H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 3.83 (3H, s), 5.22 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 9.65 (1H, s), 12.02 (1H, s).

【0176】

実施例 130

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-メチルチオベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 216℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{18}N_4S$: C, 65.78; H, 5.84; N, 18.05.

Found: C, 65.68; H, 5.81; N, 17.83.

MS (EI): 310 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.65-1.70 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.48 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.13-7.21 (4H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.75 (1H, s), 12.07 (1H, s).

【0177】

実施例 131

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-メチルベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 230℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{18}N_4$: C, 73.35; H, 6.52; N, 20.13.

Found: C, 73.44; H, 6.61; N, 20.13.

MS (EI): 278 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.65-1.67 (2H, m), 2.32 (3H, s

), 2.35-2.41 (2H, m), 5.13 (1H, s), 7.06-7.16 (5H, m), 9.69 (1H, s), 12.07 (1H, s).

【0178】

実施例 132

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

融点: 216℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{15}N_5O_2$: C, 62.13; H, 4.89; N, 22.64.

Found: C, 62.16; H, 4.93; N, 22.57.

MS (EI): 309 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 5.38 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.91 (1H, s), 12.21 (1H, s).

【0179】

実施例 133

5-シアノ-4-(2-シアノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

融点: 218℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{15}N_5$: C, 70.57; H, 5.23; N, 24.21.

Found: C, 70.54; H, 5.30; N, 24.07.

MS (EI) : 289 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 2.36-2.40 (2H, m), 5.23 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=7.3Hz), 7.43 (1H, dd, J=7.5Hz and 7.4Hz), 7.69 (1H, dd, J=7.5Hz and 7.4Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3Hz), 9.94 (1, s), 12.22 (1H, s) .

【0180】

実施例134

5-シアノ-4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 242℃.

Anal. Calcd. For : C₁₆H₁₄Cl₂N₄ / 5H₂O : C, 57.05; H, 4.31; N, 16.63.

Found : C, 57.23; H, 4.49; N, 16.25.

MS (EI) : 333 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=7.3Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=7.5Hz and 7.4Hz), 7.51 (1H, d, J=7.3Hz), 9.89 (1H, s), 12.19 (1H, s) .

【0181】

実施例135

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、ナフタレン-1-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 263℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{18}N_4$: C, 76.41; H, 5.77; N, 17.82.

Found: C, 76.05; H, 5.85; N, 17.73.

MS (EI): 314 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.68-1.73 (2H, m), 2.44-2.48 (2H, m), 5.71 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.39-7.46 (4H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.83 (1H, s), 12.02 (1H, s).

【0182】

実施例136

5-シアノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 230℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{20}N_4O$: C, 71.23; H, 6.29; N, 17.49.

Found: C, 71.20; H, 6.48; N, 17.55.

MS (EI): 320 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.70 (2H, m), 1.92-1.95 (2H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 4.16-4.27 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4Hz), 6.83-6.88 (2H, m), 7.20 (1H, s), 9.62 (1H, s), 12.01 (1H, s).

) .

【0183】

実施例 137

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 194℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{14}N_6O$: C, 62.73; H, 4.61; N, 27.44.

Found: C, 62.52; H, 4.78; N, 27.19.

MS (EI): 306 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=7.5$ Hz and 7.4Hz), 7.92 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.93 (1H, s), 12.13 (1H, s).

【0184】

実施例 138

4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサチアジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 195℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{14}N_6S$: C, 59.61; H, 4.38; N, 26.07.

Found: C, 59.33; H, 4.48; N, 25.76.

MS (EI): 322 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.68-1.74 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 5.72 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$ and 7.4Hz), 7.97 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.87 (1H, s), 12.06 (1H, s).

【0185】

実施例139

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルベンズオキサゾール-4-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-メチルベンズオキサゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 208℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 66.94; H, 5.43; N, 21.68.

Found: C, 66.85; H, 5.52; N, 22.09.

MS (EI): 319 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.67-1.72 (2H, m), 2.40-2.45 (2H, m), 2.63 (3H, s), 5.51 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.2Hz), 7.47 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.77 (1H, s), 12.06 (1H, s).

【0186】

実施例140

(-)-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

実施例137記載の化合物 (64.5g) の THF (1000mL) 溶液に室温下、(-)カンファースルホン酸 (49g) を加え1時間攪拌した。溶媒を減圧

留去し、得られた油状物をアセトニトリルより2回再結晶し無色結晶(11g)を得た。得られた無色結晶のメタノール(50mL)溶液に水(50mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣のメタノール溶液を水(1000mL)に滴下した後、結晶を濾取することにより標題化合物(11g)を淡黄色結晶として得た。

(CHIRALPAK AS, 0.25cm×25cm, 溶離液 n-ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン=80/20/0.1, 流速 1.5mL/min, UV 254nm, 保持時間 10分, ダイセル化学工業)

融点: 170℃.

MS (EI): 306 (M⁺).

比旋光度: $[\alpha]_D = -80^\circ$ (EtOH, c=1.0).

【0187】

実施例 141

(+)-4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノー
4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

実施例 140 より得られた母液から回収した化合物(54g)のTHF(600mL)溶液に室温下、(+)-カンファースルホン酸(41g)を加え1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた油状物をアセトニトリルより2回再結晶し無色結晶(12g)を得た。得られた無色結晶のメタノール(50mL)溶液に水(50mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣のメタノール溶液を水(1000mL)に滴下した後、結晶を濾取することにより標題化合物(11g)を淡黄色結晶として得た。

(CHIRALPAK AS, 0.25cm×25cm, 溶離液 n-ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン=80/20/0.1, 流速 1.5mL/min, UV 254nm, 保持時間 13分, ダイセル化学工業)

融点: 170℃.

MS (EI): 306 (M⁺).

比旋光度: $[\alpha]_D = +82^\circ$ (EtOH, c=1.0).

【0188】

実施例 142

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-
2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95 と同様にして製造した。

融点: 158℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{13}ClN_4H_2O$: C, 65.05; H, 4.31; N, 15.97.

Found: C, 65.35; H, 4.19; N, 16.21.

MS (EI): 332 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.51 (1H, s), 7.25-7.51 (8H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 10.07 (1H, s), 12.24 (1H, s).

【0189】

実施例 143

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-6-フェニル-
2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2-メチルチオベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95 と同様にして製造した。

融点: 146℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{16}N_4S_4/5H_2O$: C, 66.94; H, 4.94; N, 15.61.

Found: C, 66.85; H, 4.81; N, 15.65.

MS (EI): 344 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.19-7.33 (5H, m), 7.48-7.50 (3H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 9.99 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0190】

実施例 144

5-シアノ-4-(2-シアノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-
2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95 と同様にして製造した。

融点: 148℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{13}N_5 \cdot 5H_2O$: C, 71.89; H, 4.28; N, 20.96.

Found: C, 71.89; H, 4.33; N, 20.91.

MS (EI): 323 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.38 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.44-7.59 (7H, m), 7.70 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.21 (1H, s), 12.31 (1H, s).

【0191】

実施例 145

5-シアノ-4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95 と同様にして製造した。

融点: 162℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{12}Cl_2N_4$: C, 62.14; H, 3.29; N, 15.26.

Found: C, 61.57; H, 3.93; N, 17.19.

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.59 (1H, s), 7.37-7.42 (3H, m), 7.48-7.55 (4H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 10.14 (1H, s), 12.28 (1H,

s) .

【0192】

実施例 146

5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-フェニル
-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

安息香酸メチルエステル、ナフタレン-1-ベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95と同様にして製造した。

融点: 174℃.

Anal. Calcd. For: $C_{23}H_{16}N_4$: C, 79.29; H, 4.63;
N, 16.08.

Found: C, 79.50; H, 4.85; N, 16.58.

MS (EI): 348 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.87 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.50-7.63 (9H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.09 (1H, s), 12.12 (1H, s).

【0193】

実施例 147

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-
フェニル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

安息香酸メチルエステル、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95と同様にして製造した。

融点: >270℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{12}BrN_5$: C, 59.72; H, 3.01; N, 17.41.

Found: C, 59.53; H, 3.17; N, 17.30.

MS (EI): 402 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.63 (1H,

s), 7.39 (1H, s), 7.49-7.51 (3H, m), 7.60-7.63 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.85 (1H, d, J=7.3 Hz), 10.21 (1H, s), 12.33 (1H, s).

【0194】

実施例148

5-シアノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-ベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 255℃.

Anal. Calcd. For: C₂₂H₁₈N₄O: C, 74.56; H, 5.12; N, 15.81.

Found: C, 74.27; H, 5.11; N, 15.82.

MS (EI): 354 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.94-1.97 (2H, m), 2.75-2.78 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.30 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.49-7.51 (3H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 9.88 (1H, s), 12.11 (1H, s).

【0195】

実施例149

5-シアノ-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2,3-ジフルオロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 165℃.

Anal. Calcd. For: C₁₉H₁₂F₂N₄3/5H₂O: C, 66.12

; H, 3.86; N, 16.23.

Found: C, 65.87; H, 3.81; N, 16.46.

MS (EI): 334 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.40 (1H, s), 7.16-7.38 (4H, m), 7.48-7.50 (3H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 10.11 (1H, s), 12.30 (1H, s).

【0196】

実施例 150

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 206℃.

Anal. Calcd. For: C₂₀H₁₆N₄O: C, 73.15; H, 4.91; N, 17.06.

Found: C, 73.23; H, 5.14; N, 17.19.

MS (EI): 328 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.86 (3H, s), 5.36 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 7.02 (1H, d, J=7.3Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.48-7.51 (3H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 9.91 (1H, s), 12.12 (1H, s).

【0197】

実施例 151

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4,6-ビス(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

o-アニス酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 220℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{18}N_4O_2$: C, 70.38; H, 5.06; N, 15.63.

Found: C, 69.97; H, 5.13; N, 16.15.

MS (EI): 358 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.32 (1H, s), 6.95-7.06 (3H, m), 7.14-7.25 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 9.74 (1H, s), 12.05 (1H, s).

【0198】

実施例152

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

m-アニス酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 192℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{18}N_4O_2$: C, 70.38; H, 5.06; N, 15.63.

Found: C, 69.97; H, 5.09; N, 15.54.

MS (EI): 358 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.35 (1H, s), 6.95 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.18-7.23 (5H, m), 7.41 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 9.88 (1H, s), 12.12 (1H, s).

【0199】

実施例153

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

p-アニス酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 149℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{18}N_4O_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 68.65; H, 5.21; N, 15.25.

Found: C, 68.67; H, 4.99; N, 15.35.

MS (EI): 358 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.33 (1H, s), 6.94 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.01-7.05 (3H, m), 7.18-7.24 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 9.82 (1H, s), 12.10 (1H, s).

【0200】

実施例154

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 221℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{13}N_5O_2$: C, 66.47; H, 3.82; N, 20.40.

Found: C, 66.48; H, 4.08; N, 20.41.

MS (EI): 343 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.54 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.49-7.52 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.91 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.16 (1H, s), 1

2. 30 (1H, s).

【0201】

実施例 155

5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ニトロフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

m-アニス酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95 と同様にして製造した。

融点: 207℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{15}N_5O_3$: C, 64.34; H, 4.05; N, 18.76.

Found: C, 64.03; H, 4.21; N, 18.68.

MS (EI): 373 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 5.50 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.74-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.02 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0202】

実施例 156

5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(3-メトキシフェニル)-4-(2-ニトロフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

m-アニス酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95 と同様にして製造した。

融点: 220℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{15}N_5O_3$: C, 64.34; H, 4.05; N, 18.76.

Found: C, 63.92; H, 4.14; N, 18.74.

MS (EI): 373 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (3H, s), 5.53 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.14-7.18 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.2Hz), 7.50 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.2Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.2Hz), 7.91 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 10.13 (1H, s), 12.30 (1H, s).

【0203】

実施例157

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-4-(2-ニトロフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

p-アニス酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 215°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 64.34; H, 4.05; N, 18.76.

Found: C, 64.13; H, 4.12; N, 18.69.

MS (EI): 373 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (3H, s), 5.51 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.47-7.55 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.74 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ and 7.2Hz), 7.91 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 10.07 (1H, s), 12.28 (1H, s).

【0204】

実施例158

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 231℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{12}N_6O$: C, 67.05; H, 3.55; N, 24.69.

Found: C, 66.76; H, 3.90; N, 24.71.

MS (EI): 340 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.55 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.50-7.64 (7H, m), 7.95 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 10.20 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【0205】

実施例 159

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

o-アニス酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 180℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{14}N_6O_2$: C, 64.86; H, 3.81; N, 22.69.

Found: C, 64.11; H, 3.98; N, 22.34.

MS (EI): 370 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.84 (3H, s), 5.56 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2Hz), 7.14 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.33-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2Hz), 7.54 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8.8$ Hz and 6.8Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 10.04 (1H, s), 12.18 (1H, s).

【0206】

実施例 160

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

m-アニス酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95と同様にして製造した。

融点: 198℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{14}N_6O_2 \cdot 5H_2O$: C, 62.43; H, 4.09; N, 21.84.

Found: C, 62.60; H, 3.99; N, 22.15.

MS (EI): 370 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80 (3H, s), 5.55 (1H, s), 7.06-7.17 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J=7.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.8$ Hz and 6.8 Hz), 7.95 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 10.18 (1H, s), 12.24 (1H, s).

【0207】

実施例 161

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

p-アニス酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 95と同様にして製造した。

融点: 244℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{14}N_6O_2$: C, 64.86; H, 3.81; N, 22.69.

Found: C, 64.77; H, 3.91; N, 22.49.

MS (EI): 370 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80 (3H, s), 5.53 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.50-7.53 (3H, m), 7.61 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$ and 6.8Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.11 (1H, s), 12.21 (1H, s).

【0208】

実施例162

4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 258℃.

MS (EI): 356 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.85 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.51-7.52 (3H, m), 7.61-7.67 (3H, m), 7.76 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$ and 6.8Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.13 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0209】

実施例163

4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

o-アニス酸メチルエステル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 231℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}_3/10\text{H}_2\text{O}$: C, 61.30; H, 3.76; N, 21.45.

Found: C, 61.24; H, 3.74; N, 22.09.

MS (EI) : 386 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.89 (3H, s), 5.85 (1H, s)、7.06 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$ and 7.3Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.43-7.49 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$ and 6.8Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.97 (1H, s), 12.11 (1H, s).

【0210】

実施例164

4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

m-アニス酸メチルエステル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 220℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$: C, 62.16; H, 3.65; N, 21.75.

Found: C, 61.98; H, 3.70; N, 21.66.

MS (EI) : 386 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.82 (3H, s), 5.85 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.23-7.27 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$ and 7.2Hz), 7.61 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$ and 6.8Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 10.10 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0211】

実施例165

4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-

ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

p-アニス酸メチルエステル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 238℃.

MS (EI): 386 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.81 (3H, s), 5.83 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.73-7.77 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J=8.8 Hz and 6.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.04 (1H, s), 12.14 (1H, s).

【0212】

実施例166

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

イソニコチン酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 236℃.

MS (EI): 341 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.58 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.54-7.64 (4H, m), 7.96 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.72 (2H, d, J=5.9 Hz), 10.40 (1H, s), 12.29 (1H, s).

【0213】

実施例167

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ニコチン酸メチルエステル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 216℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{11}N_7O_1/5H_2O$: C, 62.68; H, 3.33; N, 28.43.

Found: C, 62.73; H, 3.43; N, 28.30.

MS (EI): 341 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.59 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.52-7.63 (3H, m), 7.95-8.00 (2H, m), 8.69 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.76 (1H, s), 10.39 (1H, s), 12.28 (1H, s).

【0214】

実施例168

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ピリジン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

ピコリン酸メチルエステル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 188℃.

MS (EI): 341 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.59 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.51-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J=9.0$ Hz and 6.6Hz), 7.75 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.95-7.97 (2H, m), 8.69 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 10.20 (1H, s), 12.26 (1H, s).

【0215】

実施例169

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(ナフタレン-1-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

リジン

1-ナフト酸メチルエステル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 213℃.

Anal. Calcd. For: $C_{23}H_{14}N_6O$: C, 70.76; H, 3.61; N, 21.53.

Found: C, 70.33; H, 3.74; N, 21.23.

MS (EI): 390 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.65 (1H, s), 7.35-7.66 (7H, m), 7.96-8.21 (4H, m), 10.35 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【0216】

実施例170

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-(フラン-2-イル)-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

フラン-2-カルボン酸メチルエステル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 241℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{10}N_6O_2$: C, 61.82; H, 3.05; N, 25.44.

Found: C, 61.72; H, 3.19; N, 25.34.

MS (EI): 330 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.54 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.0$ Hz and 6.3 Hz), 7.89 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 10.17 (1H, s), 12.26 (1H,

s) .

【0217】

実施例171

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 230℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{10}N_6OS$: C, 58.95; H, 2.91; N, 24.26.

Found: C, 58.71; H, 3.08; N, 24.03.

MS (EI): 346 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.54 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=4.9$ Hz and 4.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.58-7.64 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 10.21 (1H, s), 12.27 (1H, s).

【0218】

実施例172

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(ナフタレン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-ナフト酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 228℃.

Anal. Calcd. For: $C_{23}H_{14}N_6O$: C, 70.76; H, 3.61; N, 21.53.

Found: C, 70.66; H, 3.81; N, 20.94.

MS (EI): 390 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.48 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.44-7.55 (5H, m), 7.85-7.92 (4H, m), 8.05 (1H, s), 10.21 (1H, s), 12.14 (1H, s).

【0219】

実施例173

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-(フラン-3-イル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

フラン-3-カルボン酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 237℃.

Anal. Calcd. For: C₁₇H₁₀N₆O₂: C, 61.82; H, 3.05; N, 25.44.

Found: C, 61.59; H, 3.27; N, 25.01.

MS (EI): 330 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.52 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=1.0Hz), 7.31 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=6.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=9.0Hz and 6.6Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.0Hz), 7.94 (1H, d, J=9.0Hz), 8.24 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0220】

実施例174

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(チオフェン-3-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピ

リジン

チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 242℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{10}N_6OS$: C, 58.95; H, 2.91; N, 24.26.

Found: C, 58.52; H, 3.15; N, 23.92.

MS (EI): 346 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.54 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.00 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.24 (1H, s).

【0221】

実施例175

6-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)-4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

ベンゾ[b]フラン-2-カルボン酸メチルエステル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: >270℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{12}N_6O_2$: C, 66.31; H, 3.18; N, 22.09.

Found: C, 66.26; H, 3.34; N, 21.53.

MS (EI): 380 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.62 (1H, s), 7.31-7.36 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J=9.0$ Hz)

z and 6.7 Hz), 7.53 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.61-7.65 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.96 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.44 (1H, s), 12.33 (1H, s).

【0222】

実施例176

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

酢酸エチル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 212℃.

Anal. Calcd. For: $C_{14}H_{10}N_6O_3/5H_2O$: C, 58.17; H, 3.91; N, 29.07.

Found: C, 58.45; H, 4.08; N, 28.61.

MS (EI): 278 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.0 Hz, 6.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.98 (1H, s), 12.13 (1H, s).

【0223】

実施例177

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-ブチル-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ペンタン酸メチル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 200℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{16}N_6O$: C, 63.74; H, 5.03; N, 26.23.

Found: C, 63.85; H, 5.01; N, 26.26.

MS (EI): 320 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.39 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 2.06-2.40 (2H, m), 5.39 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.0 Hz and 6.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.94 (1H, s), 12.13 (1H, s).

【0224】

実施例 178

エチル 4-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-ブ
ロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-m-キシレン (15 ml), N-プロモコハク酸イミド (23.3 g)、過酸化ベンゾイル (200 mg) の四塩化炭素 (150 ml) 懸濁液を 6 時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン) で精製することにより 2-ブプロメチル-1-クロロ-6-メチルベンゼン (16.0 g) を無色油状物質として得た。2-ブプロメチル-1-クロロ-6-メチルベンゼン (25.4 g)、ヘキサメチレンテトラミン (32.4 g) を酢酸-水 (1:1, 100 ml) 溶解し 5 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 (40 ml) を加え 1 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して 2-クロロ-3-メチルベンズアルデヒド (19.4 g) を黄色油状物質として得た。引き続き、2-クロロ-3-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 198-200°C.

Anal. Calcd. For: C₁₉H₂₂ClN₃O₂: C, 63.42; H, 6.16; N, 11.68.

Found: C, 63.19; H, 6.14; N, 11.71.

MS (EI): 359 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.85 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.68-2.71 (1H, m), 2.79-2.84 (1H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 5.63 (1H, s), 6.93-6.96 (1H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 7.24 (1H, s), 9.46 (1H, s), 11.94 (1H, s).

[0225]

実施例179

エチル 4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-3-ニトロ安息香酸 (5.0 g) の THF (50 ml) 溶液に氷冷下 ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1M THF 溶液、30 ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して淡黄色固体物質 (3.7 g) を得た。得られた淡黄色固体物質 (1.6 g)、二酸化マンガン (1.7 g) をトルエン中 4.5 時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (4:1)) で精製することにより 2-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド (1.3 g) を淡黄色固体物質として得た。引き続き、2-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

MS (EI): 390 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.85 (3H, t, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64-1.68 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.39-7.47

(2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz), 9.67 (1H, s), 12.10 (1H, s).

【0226】

実施例 180

エチル 4-(2-クロロ-3-シアノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-ブ
ロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-3-メチルベンズアルデヒド (19.4 g) のエタノール (45 ml) 溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (9.7 g) の水溶液 (12 ml) を加え、さらに水酸化ナトリウム (6.9 g) の水溶液 (10 ml) を加えた。室温で 1.5 時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え析出した結晶を濾取した。得られた白色結晶 (16.1 g) を無水酢酸 (50 ml) に溶解し 2.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (5:1)) で精製することにより 2-シアノ-6-メチルクロロベンゼン (10.9 g) を白色固体物質として得た。2-シアノ-6-メチルクロロベンゼン (10.9 g)、N-ブロモコハク酸イミド (12.8 g)、過酸化ベンゾイル (523 mg) の四塩化炭素 (100 ml) 懸濁液を 3.5 時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (20:1)) で精製することにより 2-クロロ-3-シアノベンズアルデヒド (12.8 g) を無色油状物質として得た。引き続き、2-クロロ-3-シアノベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 213-215℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{19}ClN_4O_2$: C, 61.54; H, 5.16; N, 15.11.

Found: C, 61.25; H, 5.36; N, 14.71.

MS (EI): 370 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.65 (2

H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.73-3.81 (2H, m), 5.63 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.42-7.44 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=3.0, 6.4 Hz), 9.65 (1H, s), 12.08 (1H, s).

IR (KBr): ν =3344, 3292, 2985, 2954, 2242, 1652 cm^{-1} .

【0227】

実施例181

エチル 4-(2,3-ジブロモフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-ブロモ-3-ニトロトルエン (5.0 g)、鉄 (3.9 g)、塩化アンモニウム (3.7 g) のエタノール (50 ml) - 水 (17 ml) の懸濁液を2時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液に酢酸エチル (100 ml) を加え、水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (5:1)) で精製することにより淡黄色油状物質 (4.8 g) を得た。得られた淡黄色油状物質 (4.8 g) を4%臭化水素酸 (50 ml) に溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム (1.6 g) 水溶液 (18 ml) を加え、氷冷下30分搅拌した。この反応液を臭化第一銅 (2.0 g) の4%臭化水素酸 (20 ml) 溶液に30分かけて滴下し、60℃で4.5時間搅拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (9:1)) で精製することにより2,3-ジブロモトルエン (2.6 g) を褐色油状物質として得た。2,3-ジブロモトルエン (2.6 g)、N-ブロモコハク酸イミド (1.85 g)、過酸化ベンゾイル (50 mg) の四塩化炭素 (30 ml) 懸濁液を2時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン) で精製することにより無色油状物質 (1.1 g) を得た。得

られた無色油状物質 (1.1 g) のジメチルスルホキシド (8.6 ml) - 塩化メチレン (2 ml) 溶液に氷冷下トリメチルアミン-N-オキシド (1.0 g) を加え室温で1時間搅拌した。反応液を水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより2, 3-ジプロモベンズアルデヒド (0.5 g) を褐色油状物質として得た。引き続き、2, 3-ジプロモベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 180-183°C. (分解).

MS (EI): 469 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.86 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J=5.8, 7.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.57 (1H, s), 12.02 (1H, s).

IR (KBr): ν=3344, 3292, 2985, 2954, 2242, 1652 cm⁻¹.

【0228】

実施例182

エチル 4-(2-プロモ-3-ニトロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート 1/2 H₂O

2-プロモ-3-ニトロトルエン (5.1 g)、N-プロモコハク酸イミド (4.2 g)、過酸化ベンゾイル (229 mg) の四塩化炭素 (50 ml) 懸濁液を3時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル (10:1)) で精製することにより黄色固体物質 (5.4 g) を得た。得られた黄色固体物質 (5.4 g)、ヘキサメチレンテトラミン (5.1 g) を酢酸-水 (1

: 1, 16 ml) 溶解し 2 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 (6 ml) を加え 15 分加熱還流した。反応液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (5:1)) で精製し、さらに結晶化 (ヘキサン-酢酸エチル (5:1)) することにより 2-ブロモ-3-ニトロベンズアルデヒド (1.2 g) を黄色結晶として得た。引き続き、2-ブロモ-3-ニトロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 213-215℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{19}BrN_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$: C, 48.66; H, 4.54; N, 12.61.

Found: C, 48.34; H, 4.20; N, 13.04.

MS (EI): 435 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 3.72-3.85 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.33-7.36 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.67 (1H, s), 12.09 (1H, s).

【0229】

実施例 183

エチル 4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-ブ
ロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-ブロモ- m -キシレン、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサン酸エチル
エステルより実施例 180 と同様にして製造した。

融点: 210-212℃ (分解).

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{19}BrN_4O_2$: C, 54.95; H, 4.61; N, 13.49.

Found: C, 54.98; H, 4.94; N, 13.11.

MS (EI): 415 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.85 (3H, t, J=6.8Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 5.63 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.39-7.48 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.9, 7.3Hz), 9.65 (1H, s), 12.07 (1H, s).

【0230】

実施例184

4-(2-クロロ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-クロロ-3-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: C₁₇H₁₄Cl₃N₅: C, 63.06; H, 4.36; N, 21.63.

Found: C, 63.10; H, 4.42; N, 21.61.

MS (EI): 323 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.61-1.71 (2H, m), 2.35-2.49 (2H, m), 5.47 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.52-7.59 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 9.95 (1H, s), 12.24 (1H, s).

【0231】

実施例185

4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒドと3-アミ

ノビラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

融点: 234-235℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{14}ClN_5O_2$: C, 55.90; H, 4.10; N, 20.37.

Found: C, 55.93; H, 4.34; N, 20.72.

MS (EI): 343 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.37-2.45 (2H, m), 5.52 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.54-7.60 (2H, m), 7.89 (1H, dd, $J=2.0, 6.9$ Hz), 9.97 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0232】

実施例 186

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-
-プロピル-2H-ピラゾル [3,4-b]ピリジン 1/5H₂O

ブタン酸メチルエステル、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

融点: 275-279℃ (分解).

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{14}BrN_5 \cdot 1/5H_2O$: C, 55.05; H, 3.89; N, 18.88.

Found: C, 54.98; H, 3.91; N, 18.81.

MS (EI): 368 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 5.47 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.54-7.60 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J=2.0, 7.4$ Hz), 9.95 (1H, s), 12.24 (1H, s).

【0233】

実施例 187

(+) エチル 4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 73 記載の化合物 (1.94 g) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に 50℃ で (-)-10-カンファースルホン酸 (1.23 g) を加え、氷冷下 30 分攪拌した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を再結晶 (エタノール-酢酸エチル (2:1), 30 ml) し白色結晶 (0.81 g) を得た。得られた白色結晶を水に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して無色透明油状物質を得た。得られた無色透明油状物質を酢酸エチルより結晶化することにより標記化合物 (470 mg) を白色結晶として得た。

融点: 159-161℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{25}N_3O_3$: C, 68.64; H, 6.86; N, 11.44.

Found: C, 68.37; H, 6.86; N, 11.26.

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +200^\circ$ (EtOH, $c = 0.5$).

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.67-2.82 (4H, m), 3.81 (2H, m), 4.25 (2H, m), 5.42 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz), 6.72-6.76 (2H, m), 7.18 (1H, s), 9.26 (1H, s), 11.81 (1H, s).

【0234】

実施例 188

(-) エチル 4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-

カルボキシレート

実施例 187 において、(−)-10-カンファースルホン酸塩を濾取した濾液を減圧下濃縮し、水に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルより結晶化することにより白色結晶 (780 mg) を得た。得られた白色結晶、(+)-10-カンファースルホン酸を用いて、実施例 187 と同様の操作を行うことにより標記化合物 (150 mg) を白色結晶として得た。

融点: 160-161°C.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{25}N_3O_3$: C, 68.64; H, 6.86; N, 11.44.

Found: C, 68.49; H, 6.81; N, 11.42.

比旋光度: $[\alpha]_D = -202^\circ$ (EtOH, $c = 0.5$)

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.67-2.82 (4H, m), 3.81 (2H, m), 4.25 (2H, m), 5.42 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz), 6.72-6.76 (2H, m), 7.18 (1H, s), 9.26 (1H, s), 11.81 (1H, s).

【0235】

実施例 189

4-(2-プロモ-3-ニトロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-プロモ-3-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

融点: 250-255°C (分解).

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{14}BrN_5O_2$: C, 49.50; H, 3

. 63; N, 18.04.

Found: C, 49.37; H, 3.76; N, 18.02.

MS (EI): 388 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.64-1.70 (2H, m), 2.39-2.44 (2H, m), 5.53 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.8, 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.97 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0236】

実施例 190

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-6-
プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,6-ジメチルフェノール (19.5 g)、ヨードメタン (31 ml)、炭酸カリウム (33.2 g) のジメチルホルムアミド (200 ml) 懸濁液を 60℃ で 10 時間搅拌した。反応溶液を水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン) で精製することにより 2-メトキシ-*m*-キシレン (12 g) を無色油状物質として得た。2-メトキシ-*m*-キシレン (5.1 g)、*N*-プロモコハク酸イミド (4.2 g)、過酸化ベンゾイル (229 mg) の四塩化炭素 (50 ml) 懸濁液を 3 時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) で精製することにより黄色固体物質 (5.4 g) を得た。得られた黄色固体物質 (5.4 g)、ヘキサメチレンテトラミン (5.1 g) を酢酸-水 (1:1, 16 ml) 溶解し 2 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 (6 ml) を加え 15 分加熱還流した。反応液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（5：1））で精製し、さらに結晶化（ヘキサン-酢酸エチル（5：1））することにより2-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド（1.2 g）を黄色結晶として得た。引き続き、2-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点：220-222℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{25}N_3O_3$: C, 67.58; H, 7.09; N, 11.82.

Found: C, 67.47; H, 7.02; N, 11.91.

MS (EI): 355 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.66-2.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.81-3.85 (2H, m), 5.43 (1H, s), 6.82-6.91 (3H, m), 7.13 (1H, s), 9.31 (1H, s), 11.82 (1H, s).

【0237】

実施例191

エチル 4-（3-シアノ-2-メトキシフェニル）-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例180と同様にして製造した。

融点：220-222℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{22}N_4O_3$: C, 65.56; H, 6.05; N, 15.29.

Found: C, 65.20; H, 6.10; N, 15.23.

MS (EI): 366 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.

. 70 (2H, m), 2. 70-2. 80 (2H, m), 3. 75-3. 90 (2H, m), 4. 02 (3H, s), 5. 46 (1H, s), 7. 14-7. 19 (2H, m), 7. 32 (1H, d, J=6. 1Hz), 7. 53 (1H, d, J=7. 8Hz), 9. 51 (1H, s), 11. 97 (1H, s).

【0238】

実施例192

5-シアノ-6-エチル-4, 7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 228-230℃ (分解)。

Anal. Calcd. For: C₁₅H₁₃N₅O₂: C, 61. 01; H, 4. 44; N, 23. 72.

Found: C, 60. 72; H, 4. 51; N, 23. 78.

MS (EI): 295 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 21 (3H, t, J=7. 4Hz), 2. 42-2. 49 (2H, m), 5. 37 (1H, s), 7. 27 (1H, s), 7. 43-7. 49 (2H, m), 7. 70 (1H, dd, J=7. 6, 8. 0Hz), 7. 89 (1H, d, J=8. 0Hz), 9. 94 (1H, s), 12. 21 (1H, s).

【0239】

実施例193

5-シアノ-4-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-エチル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2, 3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールと1-シアノブタン-2-オンより実施例94と同様にして製造した。

融点: >300℃.

Anal. Calcd. For: C₁₅H₁₂Cl₂N₄: C, 56. 44; H, 3.

79;N, 17.55.

Found: C, 56.33;H, 3.86;N, 17.67.

MS (EI): 319 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.38-2.49 (2H, m), 5.43 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=6.8Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J=1.7, 8.1Hz), 9.92 (1H, s), 12.19 (1H, s).

【0240】

実施例194

5-シアノ-6-エチル-4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 230-232℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₆N₄O: C, 68.55;H, 5.75;N, 19.99.

Found: C, 68.16;H, 5.97;N, 20.39.

MS (EI): 280 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J=7.6Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.21 (1H, s), 6.86-6.91 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=8.3Hz), 7.05 (1H, d, J=7.6Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 9.68 (1H, s), 12.02 (1H, s).

【0241】

実施例195

4-(2-クロロ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-エチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2-クロロ-3-シアノベンズアルデヒドと3-

アミノピラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

融点: $>300^{\circ}\text{C}$ 。

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_5$: C, 62.04; H, 3.90; N, 22.61.

Found: C, 61.74; H, 4.14; N, 22.93.

MS (EI): 309 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.42–2.49 (2H, m), 5.45 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.52–7.60 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 7.3\text{Hz}$), 9.97 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【0242】

実施例 196

4-(2,1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル)-5-シアノ-6-エチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2,1,3-ベンゾオキサゾール-4-アルデヒドと 3-アミノピラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

融点: $206-208^{\circ}\text{C}$ (分解)。

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$: C, 61.64; H, 4.14; N, 28.75.

Found: C, 61.43; H, 4.41; N, 28.85.

MS (EI): 292 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.20 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.40–2.50 (2H, m), 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=6.6, 9.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.97 (1H, s), 12.14 (1H, s).

【0243】

実施例 197

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-エチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールとより実施例94と同様にして製造した。

融点: >300℃.

Anal. Calcd. For: C₁₅H₁₃ClN₄: C, 63.27; H, 4.60; N, 19.68.

Found: C, 63.14; H, 4.69; N, 19.67.

MS (EI): 284 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 5.35 (1H, s), 7.22-7.26 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 9.85 (1H, s), 12.15 (1H, s).

【0244】

実施例198

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-エチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >300℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₂BrN₅: C, 54.25; H, 3.41; N, 19.77.

Found: C, 54.13; H, 3.56; N, 19.98.

MS (EI): 354 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.43 (2H, m), 5.46 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.56-7.60 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 9.98 (1H, s), 12.24 (1H, s).

【0245】

実施例 199

4-(2-ブロモフェニル)-5-シアノ-6-エチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

プロピオン酸メチルエステル、2-ブロモベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 250-253℃ (分解)。

Anal. Calcd. For: $C_{15}H_{13}BrN_4$: C, 54.73; H, 3.98; N, 17.02.

Found: C, 54.28; H, 3.96; N, 16.94.

MS (EI): 329 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.21 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.42-2.45 (2H, m), 5.34 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=7.5, 7.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=6.3, 7.3$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 9.86 (1H, s), 12.15 (1H, s)。

【0246】

実施例 200

エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-シアノ-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート 1/4水和物

1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (22.5g)、エタノール (8.1ml)、トルエン (100ml) の溶液を室温で1.5時間攪拌した。反応溶液に氷水 (100ml) を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより無色油状物質 (19.3g) を得た。得られた残渣 (19.3g) ならびにピルビンアルデヒドジメチルアセタール (11.1ml) のトルエン (50ml) 溶液を水素化ナトリウム (8.44g) のトルエ

ン(250ml)懸濁液に加熱還流下15分かけて滴下し、1.5時間加熱還流した。反応液に10%クエン酸水溶液(610ml)を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1))で精製することにより4, 4-ジメトキシ-3-オキソブタン酸エチルエステル(15.1g)を無色油状物質として得た。引き続き、2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4, 4-ジメトキシ-2-オキソブタン酸エチルエステルより実施例1と同様にしてエチル 4-(2-クロロフェニル)-6-ジメトキシメチル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(290mg)を黄色固体物質として得た。エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-ジメトキシメチル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(463mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に1N塩酸(10ml)を加え室温で6時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製することによりエチル 4-(2-クロロフェニル)-6-ホルミル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(290mg)を黄色固体物質として得た。エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-ホルミル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート(290mg)、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(128.5mg)の水(10ml)-エタノール(10ml)溶液を80℃で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製し、エタノール-酢酸エチルにて結晶化することにより標記化合物(53mg)を黄色結晶として得た。

融点: 275-278℃(分解)。

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{13}ClN_4O_2 \cdot 1/4H_2O$: C, 57.66; H, 4.08; N, 16.81.

Found: C, 57.54; H, 4.06; N, 16.66.

MS (EI): 328 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.91 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.25 (1H, dd, $J=7.3, 8.3$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.81 (1H, s), 12.34 (1H, s).

【0247】

実施例 201

4-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: $>250^\circ C$.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{14}ClF_3N_4$: C, 55.67; H, 3.85; N, 15.28.

Found: C, 55.81; H, 3.97; N, 15.44.

MS (EI): 366 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64-1.70 (2H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 5.55 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.54-7.56 (2H, m), 7.74 (1H, dd, $J=3.6, 5.6$ Hz), 9.93 (1H, s), 12.22 (1H, s).

【0248】

実施例 202

4-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸、2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{12}ClF_3N_4$: C, 59.94; H, 3.02; N, 13.98.

Found: C, 59.74; H, 3.18; N, 13.95.

MS (EI): 400 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.49-7.51 (3H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 10.18 (1H, s), 12.31 (1H, s).

【0249】

実施例203

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-イソプロピルー2H-ピラゾル「3,4-b」ピリジン

イソ酪酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{15}ClN_4$: C, 64.32; H, 5.06; N, 18.75.

Found: C, 64.18; H, 5.12; N, 18.84.

MS (EI): 298 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.23 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 3.06 (1H, m), 5.34 (1H, s), 7.22-7.26 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 9.63 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0250】

実施例204

エチル 1-第3級ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-
ージヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カル
ボキシレート

実施例27記載の化合物(1.2g)とジメチルアミノピリジン(128mg)のTHF(40mL)溶液にジ第3級ブチルジカルボネート(830mg)を加え、室温で一昼夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサノン酢酸エチル(3:1))で精製することにより、標題化合物(102mg)を無色結晶として得た。

融点: 112-116℃.

Anal. Calcd. For: $C_{23}H_{28}ClN_3O_4$: C, 61.95; H, 6.33; N, 9.42.

Found: C, 61.84; H, 6.33; N, 9.34.

MS (EI): 445 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.56 (9H, s), 1.62-1.72 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.85 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 5.56 (1H, s), 7.14-7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J=7.3$ and 7.8Hz), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.75 (1H, s).

【0251】

実施例205

エチル 2-第3級ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-
ージヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カル
ボキシレート

実施例204で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサノン酢酸エチル(3:1))をさらに溶出させることにより、標題化合物(300mg)を無色結晶として得た。

融点: 144-147℃.

Anal. Calcd. For: $C_{23}H_{28}ClN_3O_4$: C, 61.95; H, 6.33; N, 9.42.

Found: C, 61.93; H, 6.35; N, 9.40.

MS (EI): 445 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.49 (9H, s), 1.63-1.69 (2H, m), 2.66-2.85 (2H, m), 3.80 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 5.57 (1H, s), 7.10-7.15 (1H, m), 7.17 (1H, ddd, $J=1.5$, 7.3 and 7.8Hz), 7.23 (1H, dd, $J=6.4$ and 7.3Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.67 (1H, s), 10.01 (1H, s).

【0252】

実施例206

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-1-メトキシカルボニル-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとクロロホルミックアシッドメチルエステルより実施例204と同様にし、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 403 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3422$, 1736, 1699, 1531, 1450, 1232, 1086 cm^{-1} .

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.66 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.83 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.94 (3H, s), 5.55 (1H, s), 7.13-7.38 (4H, m), 7.35 (1H, s), 8.67 (1H, s).

【0253】

実施例 207

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2-メトキシカルボニル-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 206で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（3:1））をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色結晶として得た。

融点：141-143℃。

MS (EI) : 403 (M⁺) .

IR (KBr) : ν = 3290, 1774, 1695, 1633, 1597, 1523, 1444, 1364, 1307, 1209 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.1Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.70 (2H, m), 2.71-2.85 (2H, m), 3.78 (2H, q, J=7.1Hz), 3.85 (1H, s), 5.57 (1H, s), 7.10-7.24 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=1.4Hz), 7.72 (1H, s), 9.94 (1H, s) .

【0254】

実施例 208

エチル 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとクロロホルミックアシッドベンジルエステルより実施例 204と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

融点：80℃。

Anal. Calcd. For : C₂₆H₂₆ClN₃O₄ : C, 65.07; H, 5

. 46; N, 8. 75.

Found: C, 65. 24; H, 5. 71; N, 8. 50.

MS (EI): 479 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3344, 1745, 1701, 1527, 1451, 1226, 1084, 1060 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0. 88 (3H, t, J=7. 0Hz), 0. 94 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 56-1. 62 (2H, m), 2. 81-2. 88 (2H, m), 3. 82 (2H, q, J=7. 0Hz), 5. 41 (2H, s), 5. 55 (1H, s), 7. 13-7. 24 (3H, m), 7. 36 (1H, s), 7. 37 (6H, m), 8. 62 (1H, s).

【0255】

実施例209

エチル 2-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

実施例208で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 479 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3294, 1759, 1697, 1601, 1383, 1363, 1300, 1201 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0. 85 (3H, t, J=7. 0Hz), 0. 95 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 61-1. 67 (2H, m), 2. 72-2. 82 (2H, m), 3. 79 (2H, q, J=7. 0Hz), 5. 30 (2H, s), 5. 56 (1H, s), 7. 09-7. 41 (9H, m), 7. 73 (1H, s), 9. 95 (1H, s).

【0256】

実施例210

エチル 1-ベンゾイル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-
-プロピル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-
-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピ
リジンとベンゾイルクロライドより実施例 204 と同様にして、標題化合物を無
色結晶として得た。

融点: 115℃.

Anal. Calcd. For: $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$: C, 66.74; H, 5.38; N, 9.34.

Found: C, 66.58; H, 5.41; N, 9.28.

MS (EI): 449 (M^+).

IR (KBr): $\nu = 3414, 1680, 1641, 1516, 1095 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90 (3H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 1.00 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.65-1.71 (2H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.85 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 5.63 (1H, s), 7.16-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.50-7.54 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 6.3$ and 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 9.10 (1H, s).

【0257】

実施例 211

エチル 2-ベンゾイル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-
-プロピル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 210 で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサ
ン-酢酸エチル (3:1)) をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色
不定形固体として得た。

融点: 119-121℃.

Anal. Calcd. For: $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$: C, 66.74; H, 5.38; N, 9.34.

Found: C, 66.58; H, 5.43; N, 9.30.

MS (EI): 479 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3406, 1670, 1628, 1601, 1481, 1348, 1084 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.65–1.67 (2H, m), 2.74–2.83 (2H, m), 3.82 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.65 (1H, s), 7.13–7.26 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.47–7.51 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=7.3$ and 7.3 Hz), 7.91 (2H, d, $J=7.8$), 8.00 (1H, s), 10.06 (1H, s).

【0258】

実施例212

エチル 1-ベンジルカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとフェニルアセチルクロライドより実施例204と同様にして、標量化合物を無色不定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.60–1.61 (2H, m), 2.84–2.86 (2H, m), 3.82 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.47 (2H, s), 5.59 (1H, s), 7.20–9.44 (10H, m), 8.90 (1H, s).

【0259】

実施例213

エチル 2-ベンジルカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 212 で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 463 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3308, 1699, 1628, 1630, 1599, 1523 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.65-1.71 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 3.83 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.25 (2H, s), 5.60 (1H, s), 7.11-7.31 (8H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, s), 10.30 (1H, s).

【0260】

実施例 214

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-1-フェニルカルバモイル-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとフェニルイソシアネートより実施例 204 と同様にして、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 464 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3310, 1699, 1597, 1518, 1448, 1369, 1228, 1194, 1093 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.96 (2

H, m), 2.87 (2H, m), 3.83 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.61 (1H, s), 7.11-7.69 (8H, m), 7.67 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.86 (1H, s), 10.31 (1H, s).

【0261】

実施例 215

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2-フェニルカルバモイル-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 214 で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 145-147°C.

Anal. Calcd. For: $C_{25}H_{25}ClN_4O_3$: C, 64.58; H, 5.42; N, 12.05.

Found: C, 64.10; H, 5.41; N, 12.30.

MS (EI): 464 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3341, 1697, 1653, 1630, 1597, 1520, 1367, 1197, 1093$ cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.68 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.82 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.62 (1H, s), 7.10-7.20 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J=7.1$ and 7.1 Hz), 7.31-7.33 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.58-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, s), 9.67 (1H, s), 9.83 (1H, s).

【0262】

実施例 216

エチル 1-ベンジルカルバモイル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキ

シレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとベンジルイソシアネートより実施例204と同様にして、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 478 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3402, 1699, 1637, 1525, 1226, 1091 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.0Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.61-1.63 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.82 (2H, q, J=7.0Hz), 4.37 (2H, d), 5.58 (1H, s), 7.11-7.31 (9H, m), 7.38 (1H, d, J=7.8Hz), 8.74 (1H, s), 9.01 (1H, s).

【0263】

実施例217

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-1-フェノキシカルボニル-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとクロロホルミックアシッドフェニルエステルより実施例204と同様にして、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 465 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3339, 1728, 1633, 1525, 1371, 1302, 1224, 1091 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.83 (3H, t, J=7.1Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.70 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.82 (2H, q, J=7.1Hz), 5

. 62 (1H, s), 7.12-7.53 (9H, m), 8.26 (1H, s),
9.30 (1H, s).

【0264】

実施例218

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2-フェノキシカル
ボニル-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキ
シレート

実施例217で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(3:1))をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色結晶として得た。

融点:156-157℃.

Anal. Calcd. For: C₂₅H₂₄ClN₃O₄: C, 64.44; H, 5.19; N, 9.02.

Found: C, 64.42; H, 5.31; N, 9.04.

MS (EI): 465 (M⁺).

IR (KBr): ν =3325, 1765, 1685, 1597, 1525, 1373, 1205, 1099 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=7.1Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.67-1.69 (2H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.82 (2H, q, J=7.1Hz), 5.61 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=1.7 and 6.8Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.7 and 6.8Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.0 and 7.6Hz), 7.24 (1H, dd, J=1.3 and 7.4Hz), 7.27-7.31 (3H, m), 7.41-7.45 (3H, m), 7.89 (1H, s), 10.01 (1H, s).

【0265】

実施例219

エチル 4-(2-クロロフェニル)-1-エトキシカルボニル-4,7-ジヒ

ドロー-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとクロロホルミックアシッドエチルエステルより実施例 204 と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 88-89℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{24}ClN_3O_4$: C, 60.36; H, 5.79; N, 10.06.

Found: C, 60.24; H, 5.72; N, 10.05.

MS (EI): 417 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3422, 1734, 1705, 1647, 1591, 1531, 1228, 1086, 1062 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.61-1.66 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.83 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.41 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.55 (1H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.25 (1H, dd, $J=7.0$ and 7.6 Hz), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.65 (1H, s).

[0266]

実施例 220

エチル 4-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニル-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例 219 で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 417 (M^+).

IR (KBr) : ν = 3325, 1765, 1685, 1631, 1597, 1525, 1373, 1205, 1099 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, J = 7.1Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.63-1.69 (2H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 3.81 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.57 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 6.3 and 7.5Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J = 6.3 and 7.4Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.71 (1H, s), 9.96 (1H, s).

【0267】

実施例221

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-1-プロボキシカルボニル-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとクロロホルミックアシッドプロピルエステルより実施例204と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 66-68℃.

MS (EI) : 431 (M^+).

IR (KBr) : ν = 3356, 1738, 1695, 1527, 1282, 1084 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J = 7.0Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.62-1.67 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.83 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.32 (2H, t, J = 6.5Hz), 5.57 (1H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J = 6.3 and 7.5Hz), 7.71 (1H, s), 9.96 (1H, s).

nd 7.6 Hz), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=7.8 Hz) 9.10 (1H, s).

【0268】

実施例222

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2-プロポキシカル
ボニル-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキ
シレート

実施例221で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(3:1))をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色結晶として得た。

融点:59℃.

Anal. Calcd. For: C₂₂H₂₆ClN₃O₄: C, 61.18; H, 6.07; N, 9.73.

Found: C, 60.81; H, 5.98; N, 9.74.

MS(EI): 431 (M⁺).

IR(KBr): ν =3296, 1761, 1697, 1633, 1599, 1523, 1365, 1218, 1089 cm⁻¹.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=7.1Hz), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.69 (4H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 3.81 (2H, q, J=7.1Hz), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 5.58 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.8 and 7.6Hz), 7.17 (1H, ddd, J=1.9, 7.3 and 7.6Hz), 7.22 (1H, ddd, J=1.2, 7.3 and 7.6Hz), 7.41 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz), 7.72 (1H, s), 9.99 (1H, s).

【0269】

実施例223

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2-イソブチリル-

6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
 エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-
 -ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノ
 ピリジンとイソブチルクロライドより実施例204と同様にして、標題化合物を
 無色不定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.84 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.10 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.14 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.64-1.70 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 3.53 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.83 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 5.59 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=5.8$ and 7.8Hz), 7.24 (1H, dd, $J=6.3$ and 7.5Hz), 7.41 (1H, s), 7.81 (1H, s), 10.05 (1H, s).

【0270】

実施例224

エチル 1-アセチル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
 エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-
 -ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノ
 ピリジンとアセチルクロリドより実施例204と同様にして、標題化合物を無色結
 晶として得た。

融点: 75-76°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 61.93; H, 5.72; N, 10.83.

Found: C, 61.77; H, 5.78; N, 10.90.

MS (EI): 387 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.60-1.66 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m)

, 3.81 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.57 (1H, s), 7.14–7.18 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J=7.3$ and 7.6 Hz), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.90 (1H, s).

【0271】

実施例225

エチル 2-アセチル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例224で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI): 387 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3306, 1699, 1633, 1601, 1523, 1371, 1197, 1086$ cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.66 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.65–2.85 (2H, m), 3.80 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.58 (1H, s), 7.09–7.22 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.80 (1H, s), 10.0 (1H, s).

【0272】

実施例226

エチル 1-ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとクロロホルミックアシッドブチルエステルより実施例204と同様にして、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI) : 445 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 0.88 (3H, t, J=7.1Hz), 1.33-1.38 (2H, m), 1.60-1.69 (4H, m), 2.85-2.87 (2H, m), 3.82 (2H, q, J=7.3Hz), 4.36 (2H, t, J=6.5Hz), 5.55 (1H, s), 7.13-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=6.4 and 6.5Hz), 7.34 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=7.5Hz), 8.61 (1H, s).

【0273】

実施例227

エチル 2-ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

実施例226で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(3:1))をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI) : 445 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31-1.32 (2H, m), 1.61 (4H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 3.80 (2H, q, J=7.3Hz), 4.24 (2H, t, J=6.5Hz), 5.57 (1H, s), 7.09-7.22 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=7.8Hz), 7.70 (1H, s), 9.98 (1H, s).

【0274】

実施例228

エチル 4-(2-クロロフェニル)-1-シナモイル-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H

ーピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとシンナモイルクロリドより実施例 204 と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 131-134 °C.

Anal. Calcd. For: $C_{27}H_{26}ClN_3O_3$: C, 68.13; H, 5.51; N, 8.83.

Found: C, 68.04; H, 5.58; N, 8.75.

MS (EI): 475 (M^+).

IR (KBr): $\nu = 3396, 1687, 1624, 1521, 1394, 1207, 1087 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 0.98 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.62-1.68 (2H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 3.84 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.60 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 7.4$ and 7.8 Hz), 7.18 (1H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J = 6.3$ and 7.4 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.46 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 7.69-7.76 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 9.01 (1H, s).

【0275】

実施例 229

エチル 4-(2-クロロフェニル)-2-シンナセイル-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
実施例 228 で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル (3:1))をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色結晶として得た。

MS (EI): 475 (M^+).

IR (KBr): $\nu = 3304, 1695, 1674, 1601, 1521, 1365, 1168, 1095 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.65-1.70 (2H, m), 2.76-2.87 (2H, m), 3.82 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.62 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=7.3$ and 7.3Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45-7.46 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.62-7.70 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 10.09 (1H, s).

【0276】

実施例230

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-3-メチル-6-ブ
ロピル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
2-エチルベンズアルデヒド、3-アミノ-5-メチルピラゾールと3-ケトヘ
キサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造し、標題化合物を無色
結晶として得た。

融点: 164-165°C.

MS (EI): 359 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.61 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.60-2.85 (2H, m), 3.80 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.44 (1H, s), 7.00-7.30 (4H, m), 9.39 (1H, s), 11.66 (1H, s).

【0277】

実施例231

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2-メチル-6-ブ
ロピル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
ディーン・シュターク・コンデンサを用い、3-ケトヘキサン酸エチルエステル
(7.5g)、2-クロロベンズアルデヒド (6.6g)、ピペリジン (1.2g) と酢酸 (2.25g) のベンゼン (50mL) 溶液を5時間加熱環流し脱水

した。溶媒を減圧下後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（3：1））で溶出させることにより、2-（2-クロロフェニル）メチレン-3-オキソヘキサ酸エチルエステル（（E）／（Z）=1：1混合物）を黄色油状物として得た。2-（2-クロロフェニル）メチレン-3-オキソヘキサ酸エチルエステル（（E）／（Z）=1：1混合物）（2.8g）、3-アミノ-1-メチルピラゾール（0.25g）とp-トルエンスルホン酸（25mg）のトルエン（5mL）とジメチルスルホキシド（0.5mL）溶液を一昼夜、加熱環流した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチル（100mL）で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-メタノール（10：1））で溶出させることにより、標題化合物を無色結晶として得た。

融点：150-151℃.

MS (EI) : 359 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.83 (3H, t, J=7.0Hz), 0.96 (3H, t, J=6.5Hz), 1.65 (2H, m), 2.67-2.85 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.77 (2H, q, J=7.0Hz), 5.55 (1H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=7.4 and 7.8Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3Hz), 9.45 (1H, s).

【0278】

実施例232

エチル 4-（2-クロロフェニル）-4,7-ジヒドロ-1-メチル-6-ア
ロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-（2-クロロフェニル）メチレン-3-オキソヘキサ酸エチルエステル（（E）／（Z）=1：1混合物）、3-アミノ-2-メチルピラゾールとp-トルエンスルホン酸より標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI) : 359 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.84 (3H,

t, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.67-1.69 (2H, m), 2.70-2.88 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.80 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.55 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.08-7.12 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J=6.8 and 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.31 (1H, s).

【0279】

実施例233

エチル 4, 7-ジヒドロ-1-メチル-4-(ナフタレン-1-イル)-6-プロピル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート
 ディーン・シュターク・コンデンサを用い、3-ケトヘキサン酸エチルエステル (6.6 g)、1-ナフトアルデヒド (7.34 g)、ピペリジン (1.2 g) と酢酸 (2.25 g) のベンゼン (50 mL) 溶液を3時間加熱環流し脱水した。溶媒を減圧下留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) で溶出させることにより、2-(ナフタレン-1-イル) メチレン-3-オキシヘキサン酸エチルエステル ((E)/(Z) = 1:1 混合物) を黄色油状物として得た。2-(ナフタレン-1-イル) メチレン-3-オキシヘキサン酸エチルエステル ((E)/(Z) = 1:1 混合物) , 3-アミノ-2-メチルピラゾールとp-トルエンスルホン酸より標題化合物を無色不定形固体として得た。

MS (EI) : 375 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.60 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.03 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.74 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.68 (2H, q, J=6.9 Hz), 5.94 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.4 and 7.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J=6.9 and 7.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.8 Hz),

9.26 (1H, s).

【0280】

実施例 234

エチル 4-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

3-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造し、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 140-143℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{20}ClN_3O_2 \cdot 2/5 H_2O$: C, 61.24; H, 5.94; N, 11.90.

Found: C, 61.50; H, 5.94; N, 11.99.

MS (EI): 345 (M^+).

IR (KBr): $\nu = 3263, 1736, 1666, 1591, 1514, 1275, 1222, 1207, 1087 \text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.58-1.63 (2H, m), 2.63-2.81 (2H, m), 3.86 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.11 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.26 (1H, s), 9.84 (1H, s), 11.99 (1H, s).

【0281】

実施例 235

エチル 4-(4-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

4-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造し、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 159-161℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{20}ClN_3O_2 \cdot 1/5 H_2O$: C, 61.87; H, 5.88; N, 12.03.

Found: C, 61.92; H, 6.23; N, 11.95.

MS (EI): 345 (M^+).

IR (KBr): $\nu = 3263, 1730, 1662, 1593, 1516, 1207, 1091 \text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60 (2H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 3.84 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.10 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 9.45 (1H, s), 11.96 (1H, s).

【0282】

実施例236

エチル 4, 7-ジヒドロ-4- (4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

4-メチル-5-イミダゾールカルボキシアリルヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造し、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 219-220°C.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{21}N_5O_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 59.61; H, 6.25; N, 21.72.

Found: C, 59.34; H, 6.48; N, 22.06.

MS (EI): 315 (M^+).

IR (KBr): $\nu = 3113, 2980, 1687, 1620, 1568, 1244, 1159 \text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.58-1

, 5.9 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.58-2.79 (2H, m), 3.97 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.50 (1H, s), 6.14 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.19 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.53 (1H, s).

【0283】

実施例237

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

1-メチル-2-イミダゾールカルボキシルアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造し、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 209℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{21}N_5O_2 \cdot 3/5 H_2O$: C, 59.28; H, 6.28; N, 21.60.

Found: C, 59.00; H, 6.52; N, 21.55.

MS (EI): 315 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3254, 3184, 3080, 1685, 1593, 1518, 1278, 1207, 1078$ cm^{-1} .

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.55-1.61 (2H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.87 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 5.29 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.27 (1H, s), 9.38 (1H, s), 11.97 (1H, s).

【0284】

実施例238

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(1H-イミダゾール-5-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

3-イミダゾールカルボキシアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造し、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 200℃.

Anal. Calcd. For: $C_{15}H_{17}N_5O_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 58.43; H, 5.88; N, 22.71.

Found: C, 58.53; H, 6.25; N, 22.93.

MS (EI): 301 (M^+).

IR (KBr): $\nu = 3217, 1655, 1585, 1506, 1226, 1205, 1084 \text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.57-1.59 (2H, m), 2.59-2.74 (2H, m), 3.90 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.12 (1H, s), 6.35 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, s), 9.21 (1H, s), 11.91 (1H, s).

【0285】

実施例239

エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-ブチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘプタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 213℃.

Anal. Calcd. For: $C_{19}H_{21}N_5O_3$: C, 62.11; H, 5.76; N, 19.06.

Found: C, 62.08; H, 5.75; N, 18.95.

MS (EI): 367 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.77 (3H,

t, J=7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.32-1.40 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=9.0 Hz and 6.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.65 (1H, s), 12.00 (1H, s).

【0286】

実施例240

エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-6-エチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケートペンタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 196℃.

Anal. Calcd. For: C₁₇H₁₇N₅O₃: C, 60.17; H, 5.05; N, 20.64.

Found: C, 60.09; H, 5.15; N, 20.41.

MS (EI): 339 (M⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.75 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.73-3.84 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=9.0 Hz and 6.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.68 (1H, s), 12.01 (1H, s).

【0287】

実施例241

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3

ーアミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 174℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{11}ClN_4S_1/10H_2O$: C, 59.94; H, 3.31; N, 16.45.

Found: C, 59.82; H, 3.48; N, 16.93.

MS (EI): 338 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.50 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.24-7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 10.08 (1H, s), 12.29 (1H, s).

【0288】

実施例242

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 215℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{14}N_4OS$: C, 64.65; H, 4.22; N, 16.75.

Found: C, 64.66; H, 4.32; N, 17.02.

MS (EI): 334 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 5.34 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.14-7.25 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 9.91 (1H, s), 12.17 (1H, s).

【0289】

実施例243

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、2-メチルチオベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 222℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{14}N_4S_2 \cdot 2/5 H_2O$: C, 60.44; H, 4.17; N, 15.66.

Found: C, 60.58; H, 4.44; N, 15.35.

MS (EI): 350 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.17-7.28 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 10.01 (1H, s), 12.22 (1H, s).

【0290】

実施例 244

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 165℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{11}N_5O_2S$: C, 58.44; H, 3.17; N, 20.05.

Found: C, 58.15; H, 3.42; N, 20.38.

MS (EI): 349 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.54 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=7.3$ Hz and 7.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.72-7.79 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=8$

. 1 Hz), 10.16 (1H, s), 12.35 (1H, s).

【0291】

実施例 245

4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(チオフエン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 254℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{10}N_6S_2$: C, 56.34; H, 2.78; N, 23.19.

Found: C, 56.01; H, 2.91; N, 23.19.

MS (EI): 362 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.84 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=4.4$ Hz and 4.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.72-7.79 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 10.14 (1H, s), 12.21 (1H, s).

【0292】

実施例 246

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-(チオフエン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル、ナフタレン-1-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 214℃.

Anal. Calcd. For: $C_{21}H_{14}N_4S$: C, 71.16; H, 3.98; N, 15.81.

Found: C, 70.75; H, 3.96; N, 15.85.

MS (EI) : 354 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.87 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=4.6Hz and 3.9Hz), 7.45-7.54 (4H, m), 7.62 (1H, d, J=3.9Hz), 7.78 (1H, d, J=4.9Hz), 7.83 (1H, d, J=8.1Hz), 7.95 (1H, d, J=9.3Hz), 8.31 (1H, d, J=7.3Hz), 10.09 (1H, s), 12.17 (1H, s).

【0293】

実施例247

5-シアノ-4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 232℃.

Anal. Calcd. For : C₁₇H₁₀Cl₂N₄S1/10H₂O : C, 54.44; H, 2.74; N, 14.94.

Found : C, 54.08; H, 2.90; N, 15.29.

MS (EI) : 373 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.58 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 7.32-7.41 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J=7.3Hz and 1.5Hz), 7.60 (1H, d, J=3.7Hz), 7.78 (1H, d, J=4.9Hz), 10.14 (1H, s), 12.32 (1H, s).

【0294】

実施例248

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

安息香酸メチルエステル、2-メチルベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 246℃.

Anal. Calcd. For: $C_{20}H_{16}N_4 \cdot 0.5H_2O$: C, 72.71; H, 5.49; N, 16.96.

Found: C, 72.50; H, 5.26; N, 17.20.

MS (EI): 312 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 5.29 (1H, s), 7.11-7.23 (5H, m), 7.47-7.49 (3H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 9.94 (1H, s), 12.17 (1H, s).

【0295】

実施例 249

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、2-メチルベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例95と同様にして製造した。

融点: 276℃.

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{14}N_4S$: C, 67.90; H, 4.43; N, 17.60.

Found: C, 67.93; H, 4.54; N, 17.64.

MS (EI): 318 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.11-7.18 (5H, m), 7.24 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J=3.7$ Hz and 1.0 Hz), 7.74 (1H, dd, $J=5.9$ Hz and 1.0 Hz), 9.95 (1H, s), 12.22 (1H, s).

【0296】

実施例 250

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ジメトキシメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ジメトキシ酢酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.39 (6H, s), 5.18 (1H, s), 5.43 (1H, s), 7.23-7.27 (3H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.65 (1H, s), 12.21 (1H, s).

【0297】

実施例251

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ホルミル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

トリフルオロ酢酸(20ml)に氷冷下、4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ジメトキシメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(4.4g)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(50ml)にて結晶化することにより標記化合物(1.9g)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.63 (1H, s), 7.27-7.46 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 9.73 (1H, s), 10.17 (1H, s), 12.34 (1H, s)

【0298】

実施例252

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ホルミル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(400mg)のメタノール(10ml)懸濁液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(53mg)を加え、同温で30分攪拌した。反応液に10%塩酸を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。析出した結晶を濾取し、得られた結晶をエタノールで洗浄することにより標記化合物(295mg)を黄色結晶として得た。

融点: 205-210℃ (分解) .

Anal. Calcd. For: $C_{14}H_{11}ClN_4O_1/4H_2O$: C, 57. 74; H, 3. 98; N, 19. 24.

Found: C, 57. 38; H, 3. 93; N, 18. 94.

MS (EI): 286 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4. 29 (2H, d, J=5. 6Hz), 5. 38 (1H, s), 5. 49 (1H, t, J=5. 6Hz), 7. 22-7. 34 (4H, m), 7. 43 (1H, d, J=8. 0Hz), 9. 60 (1H, s), 12. 17 (1H, s) .

【0299】

実施例253

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-(trans-2-エトキシカルボニルエチル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

水素化ナトリウム (94mg) のジメトキシエタン (10ml) の懸濁液にジエチルホスホノ酢酸エチル (528mg) を加え室温で15分攪拌した。氷冷下、4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-ホルミル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (670mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1: 1)) で精製し標記化合物 (560mg) を黄色結晶として得た。

融点: 240-243℃ (分解) .

Anal. Calcd. For: $C_{18}H_{15}ClN_4O_2/2H_2O$: C, 59. 43; H, 4. 43; N, 15. 40.

Found: C, 59. 53; H, 4. 26; N, 15. 31.

MS (EI): 354 (M⁺) .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 25 (3H, d, J=7. 1Hz), 4. 21 (2H, q, J=7. 1Hz), 5. 52 (1

H, s), 6.93 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.27-7.46 (6H, m), 10.09 (1H, s), 12.31 (1H, s).

【0300】

実施例 254

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(2-エトキシカルボニルエチル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(trans-2-エトキシカルボニルエチル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (260mg)、5%パラジウム炭素 (100mg) のエタノール懸濁液中、室温で接触水素化反応を5時間行った。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製し、得られた黄色固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで結晶化することにより標記化合物 (160mg) を淡黄色結晶として得た。

融点: 172-174℃.

MS (EI): 356 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 4.08 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.35 (1H, s), 7.20-7.31 (4H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 9.84 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0301】

実施例 255

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-ジメトキシメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ジメトキシ酢酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例 94 と同様にして製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.38 (3H, s), 5.16 (1H, s), 5.47 (1H, s),

7. 26 (1H, s), 7. 42 (1H, d, J=6. 6 Hz), 7. 60 (1H, dd, J=6. 6, 8. 5 Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 5 Hz), 9. 77 (1H, s), 12. 19 (1H, s).

【0302】

実施例 256

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-ホルミル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-ジメトキシメチル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンより実施例 251 と同様にして製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5. 71 (1H, s), 7. 33 (1H, s), 7. 56 (1H, d, J=6. 6 Hz), 7. 62 (1H, dd, J=6. 6, 8. 8 Hz), 7. 98 (1H, d, J=8. 8 Hz), 9. 73 (1H, s), 10. 32 (1H, s), 12. 32 (1H, s).

【0303】

実施例 257

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-ホルミル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンより実施例 252 と同様にして製造した。

融点: 215-220°C (分解)。

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 55. 44; H, 3. 66; N, 27. 71.

Found: C, 55. 32; H, 3. 68; N, 27. 31.

MS (EI): 294 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4. 30 (2H, s), 5. 45 (1H, s), 5. 52 (1H, brs), 7. 27 (1H, s)

), 7.42 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J=6.6, 9.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.71 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0304】

実施例258

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(trans-2-エトキシカルボニルエテニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-ホルミル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンより実施例253と同様にして製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24 (3H, d, J=7.1 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.59 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 10.21 (1H, s), 12.29 (1H, s).

【0305】

実施例259

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-(2-エトキシカルボニルエチル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(trans-2-エトキシカルボニルエテニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンより実施例254と同様にして製造した。

MS (EI): 364 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.66-2.80 (4H, m), 4.08 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.42

(1H, d, J=6.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=6.6, 9.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.96 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0306】

実施例260

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

イソ酪酸メチルエステル、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: C₁₇H₁₄BrN₅: C, 55.45; H, 3.83; N, 19.02.

Found: C, 55.30; H, 3.91; N, 18.98.

MS (EI): 368 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.27 (3H, d, J=6.8 Hz), 3.03 (1H, m), 5.45 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55-7.82 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 7.1 Hz), 9.76 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0307】

実施例261

4-(2-ブロモフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン アセトニトリル

イソ酪酸メチルエステル、2-ブロモベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₅BrN₄C₂H₃N: C, 56.26; H, 4.72; N, 18.22.

Found: C, 56.05; H, 4.56; N, 17.09.

MS (EI) : 343 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.24 (3H, d, J=7.1Hz), 1.27 (3H, d, J=7.1Hz), 2.06 (3H, s), 3.06 (1H, m), 5.23 (1H, s), 7.13-7.18 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=7.6Hz), 7.27 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 9.64 (1H, s), 12.17 (1H, s).

【0308】

実施例262

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-イソプロビル-4-(2-ニトロフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

イソ酪酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 224℃.

MS (EI) : 309 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.23 (3H, d, J=7.1Hz), 1.28 (3H, d, J=7.1Hz), 3.03 (1H, m), 5.36 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.43-7.49 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.2, 8.3Hz), 9.71 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【0309】

実施例263

5-シアノ-4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-イソプロビル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

イソ酪酸メチルエステル、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₄Cl₂N₄: C, 57.67; H, 4.

23;N, 16.89.

Found: C, 57.74; H, 4.27; N, 16.89.

MS (EI): 333 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23 (3H, d, J=7.1Hz), 1.27 (3H, d, J=7.1Hz), 3.04 (1H, m), 5.42 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=7.6Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=7.6, 7.8Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 9.70 (1H, s), 12.21 (1H, s).

【0310】

実施例264

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

イソ酪酸メチルエステル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 222-223℃ (分解)。

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₄N₆O: C, 62.71; H, 4.61; N, 27.44.

Found: C, 62.71; H, 4.65; N, 27.45.

MS (EI): 306 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24 (3H, d, J=7.1Hz), 1.25 (3H, d, J=7.1Hz), 3.03 (1H, m), 5.39 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd, J=6.6, 8.8Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 9.74 (1H, s), 12.15 (1H, s).

【0311】

実施例265

5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-イソプロピル-4-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

イソ酪酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{18}N_4O$: C, 69.37; H, 6.16; N, 19.03.

Found: C, 69.13; H, 6.21; N, 19.54.

MS (EI): 294 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.23 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 3.09 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.19 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=7.4, 7.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=1.7, 7.4$ Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 9.47 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【0312】

実施例266

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-6-シクロプロピル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

シクロプロパンカルボン酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{13}ClN_4$: C, 64.76; H, 4.42; N, 18.88.

Found: C, 64.71; H, 4.50; N, 19.05.

MS (EI): 296 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89-0.93 (2H, m), 1.00-1.15 (2H, m), 2.01 (1H, m), 3.35 (1H, s), 7.22-7.26 (3H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.14 (1H, s),

12.16 (1H, s).

【0313】

実施例267

4-(2-ブロモフェニル)-5-シアノ-6-シクロプロピル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

シクロプロパンカルボン酸メチルエステル、2-ブロモベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{13}BrN_4$: C, 56.32; H, 3.84; N, 16.42.

Found: C, 56.18; H, 3.90; N, 16.48.

MS (EI): 341 (M^+).

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90-0.93 (2H, m), 1.00-1.15 (2H, m), 2.01 (1H, m), 3.34 (1H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 9.15 (1H, s), 12.16 (1H, s).

【0314】

実施例268

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-6-シクロプロピル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 1/4アセトニトリル

シクロプロパンカルボン酸メチルエステル、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: >250℃.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{12}BrN_5H_2O \cdot 1/4 CH_3CN$: C, 53.28; H, 3.77; N, 18.64.

Found.: C, 53.28; H, 3.72; N, 18.81.

MS (EI): 366 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90-0.93 (2H, m), 1.03-1.08 (2H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 5.45 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.54-7.60 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J=1.7, 7.1\text{ Hz}$), 9.27 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0315】

実施例 269

4-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-6-シクロプロピル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
シクロプロパンカルボン酸メチルエステル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-アルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 200-201°C (分解)。

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$: C, 59.62; H, 4.38; N, 26.07.

Found: C, 59.93; H, 4.05; N, 26.19.

MS (EI): 304 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88-0.93 (2H, m), 1.01-1.12 (2H, m), 1.99 (1H, m), 5.39 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=6.6, 9.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.26 (1H, s), 12.15 (1H, s).

【0316】

実施例 270

4-(2-メトキシフェニル)-5-シアノ-6-シクロプロピル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 1/4 アセトニトリル
シクロプロパンカルボン酸メチルエステル、2-メトキシベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 241-243°C.

Anal. Calcd. For: $C_{17}H_{16}N_4O_1/4CH_3CN$: C, 69.46; H, 5.58; N, 19.67.

Found: C, 69.35; H, 5.56; N, 19.64.

MS (EI): 292 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90-0.92 (2H, m), 0.99-1.10 (2H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.21 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=7.3, 7.6$ Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 8.97 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【0317】

実施例271

5-シアノ-6-シクロプロピル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 1/4アセトニトリルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル、2,3-ジクロロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: $>250^\circ C$.

Anal. Calcd. For: $C_{16}H_{12}Cl_2N_4/4CH_3CN$: C, 58.04; H, 3.76; N, 17.43.

Found: C, 57.87; H, 3.79; N, 17.44.

MS (EI): 331 (M^+).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90-0.93 (2H, m), 1.03-1.08 (2H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 5.43 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz), 9.21 (1H, s), 12.20 (1H, s).

【0318】

実施例272

5-シアノ-6-シクロプロピル-4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)

ル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

シクロプロパンカルボン酸メチルエステル、2-ニトロベンズアルデヒドと3-アミノピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 236-238℃ (分解)。

Anal. Calcd. For: C₁₆H₁₃N₅O₂: C, 62.53; H, 4.26; N, 22.79.

Found: C, 62.54; H, 4.29; N, 22.85.

MS (EI): 307 (M⁺).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90-0.93 (2H, m), 1.01-1.09 (2H, m), 1.99 (1H, m), 5.37 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=7.5, 7.6Hz), 7.90 (1H, d, J=8.1Hz), 9.23 (1H, s), 12.22 (1H, s).

【0319】

実施例273

エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-ジメトキシメチル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4,4-ジメトキシ-3-オキソブタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=7.1Hz), 3.35 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.82 (2H, m), 5.64 (1H, s), 6.11 (1H, s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 8.94 (1H, s), 12.05 (1H, s).

【0320】

実施例274

エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-ホルミル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-ジメトキシメチル-4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート (4.63 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に1N塩酸 (10 ml) を加え室温で6時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより標記化合物 (2.90 mg) を黄色固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.91 (2H, m), 5.70 (1H, s), 7.14-7.24 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.64 (1H, s), 10.23 (1H, s), 12.19 (1H, s).

【0321】

実施例275

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド (1.41 g)、3-アミノピラゾール (0.83 g)、エチル イソブチルアセテート (1.58 g) を酢酸 (10 ml) 中80℃で2時間攪拌した。氷冷下反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。不溶物を濾去後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルにて結晶化することで標記化合物 (115 mg) を白色結晶として得た。

融点: 211-213℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.16 (3H, m), 1.28 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 3.76 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.59 (1H, s)

), 7.07-7.13 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=1.2, 8.1 Hz), 9.14 (1H, s), 11.97 (1H, s).

【0322】

実施例276

エチル 4-(2-ブロモフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-イソプロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-ブロモベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとエチル イソブチリルアセテートより実施例275と同様にして製造した。

融点: 214-215℃.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.84 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.16 (3H, m), 1.28 (3H, d, J=6.8 Hz), 3.76 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.56 (1H, s), 7.07-7.13 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=7.3, 7.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.4, 7.8 Hz), 7.28 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.15 (1H, s), 11.98 (1H, s).

【0323】

実施例277

エチル 4-(2-クロロフェニル)-6-シクロプロピル-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-オキサゾリドン (20.8 g) のテトラヒドロフラン (750 ml) 溶液に-78℃でn-ブチリチウム (1.56Mヘキサン溶液、153 ml) を加え、同温で30分搅拌した。この反応液に-78℃でシクロプロパンカルボニルクロリド (25 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を30分に加え、徐々に室温まで昇温しながら14時間搅拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製し白色結晶 (26 g) を得た。得ら

れた白色結晶 (10 g)、プロモ酢酸エチル (21.5 ml)、亜鉛末 (25.3 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 液を 2 時間超音波にかけた後、2 時間加熱還流した。反応液に 10% 塩酸を加え、不溶物をセライト濾過後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することで 3-シクロロピルー-3-オキシプロピオン酸エチル (5.7 g) を黄色油状物質として得た。引き続き、2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-シクロロピルー-3-オキシプロピオン酸エチルより実施例 275 と同様にして製造した。

融点: 190-192℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83-0.93 (4H, m), 1.10 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.80 (2H, m), 5.60 (1H, s), 7.08-7.12 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.62 (1H, s), 11.99 (1H, s).

【0324】

実施例 278

4-(2-ブロモ-3-シアノフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(チオフエン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル、2-ブロモ-3-シアノベンズアルデヒドと 3-アミノピラゾールより実施例 95 と同様にして製造した。

融点: >280℃.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{S}$: C, 52.95; H, 2.47; N, 17.15.

Found: C, 52.72; H, 2.69; N, 17.21.

MS (EI): 408 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.62 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=5.1\text{ Hz}$ and 3.7 Hz), 7.4

0 (1H, s), 7.59-7.67 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=3.9Hz), 7.86 (1H, dd, J=7.6Hz and 2.0Hz), 10.20 (1H, s), 12.37 (1H, s).

【0325】

実施例279

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-3-メチル-6-
-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3-アミノ-5-メチルピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 261℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.65 (2H, m), 1.71 (3H, s), 2.33 (2H, q, J=7.3Hz), 5.27 (1H, s), 7.20-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J=7.3Hz), 9.68 (1H, s), 11.83 (1H, s).

【0326】

実施例280

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-3-フェニル-
6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ブタン酸メチルエステル、2-クロロベンズアルデヒドと3-アミノ-5-フェニルピラゾールより実施例94と同様にして製造した。

融点: 262℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.61-1.63 (2H, m), 2.36 (2H, q, J=7.3Hz), 5.61 (1H, s), 7.09-7.34 (9H, m), 9.89 (1H, s), 12.62 (1H, s).

【0327】

実施例281

1-第3級ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ジメチルアミノピリジンとジ第3級ブチルジカルボネートより実施例204と同様にして、標題化合物を無色不定形固体として得た。

融点: 98-102℃.

MS (EI): 398 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3391, 2199, 1723, 1643, 1529, 1394, 1149 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.57 (3H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 5.38 (1H, s), 7.25-7.31 (3H, m), 7.35 (1H, ddd, J=1.4, 7.3 and 7.8Hz), 7.45 (1H, d, J=8.1Hz), 9.20 (1H, s).

【0328】

実施例282

2-第3級ブトキシカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

実施例281で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(3:1))をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 175℃ (分解).

Anal. Calcd. For: C₂₁H₂₃ClN₄O₂: C, 63.23; H, 5.81; N, 14.05.

Found: C, 62.91; H, 5.80; N, 13.82.

MS (EI): 398 (M⁺).

IR (KBr): ν = 3329, 2197, 1747, 1612, 1523, 1369, 1311, 1151, 949 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.65 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.40–2.44 (2H, m), 2.48 (9H, s), 5.32 (1H, s), 7.27–7.36 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 10.32 (1H, s).

【0329】

実施例283

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-1-フェニルカルバモイル-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ジメチルアミノピリジンとフェニルイソシアネートより実施例204と同様にして、標題化合物を無色不定形固体として得た。

融点: 138–140°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 65.4; H, 4.89; N, 16.58.

Found: C, 65.20; H, 5.05; N, 16.17

MS (EI): 417 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3387, 3294, 2202, 1712, 1537\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.63 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.58 (2H, m), 5.43 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J=7.4$ and 7.5 Hz), 7.24–7.36 (6H, m), 7.46 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.46 (1H, s), 10.38 (1H, s).

【0330】

実施例284

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-2-フェニルカル

ルバモイル-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

実施例 283 で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（3：1））をさらに溶出させることにより、標題化合物を無色油状物として得た。

融点：167-171℃.

MS (EI) : 417 (M⁺).

IR (KBr) : ν = 3215, 2204, 1732, 1631, 1523, 1375 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65 (2H, q, J=7.3Hz), 2.48 (2H, m), 5.39 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J=7.3 and 7.3Hz), 7.11 (2H, dd, J=7.3 and 7.6Hz), 7.24-7.49 (4H, m), 7.61 (2H, d, J=7.8Hz), 7.88 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.77 (1H, s), 10.17 (1H, s).

【0331】

実施例 285

2-アセトキシアセチル-4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ジメチルアミノピリジンとアセトキシアセチルクロライドより実施例 204 と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

融点：149-150℃.

Anal. Calcd. For : C₂₀H₁₉ClN₄O₃ : C, 60.23; H, 4.80; N, 14.05.

Found : C, 60.17; H, 4.83; N, 13.90.

MS (EI) : 398 (M⁺).

IR (KBr) : ν = 3281, 3238, 2197, 1745, 1630, 1

608, 1523, 1385, 1344, 1236, 1172 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.64-1.70 (2H, m), 2.44 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.33 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.37 (1H, s), 7.29-7.35 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 10.45 (1H, s).

【0332】

実施例286

エチル 1-アセトキシアセチル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとアセトキシアセチルクロライドより実施例204と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

融点: 130-131°C.

Anal. Calcd. For: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$: C, 59.26; H, 5.43; N, 9.42.

Found: C, 59.17; H, 5.39; N, 9.31.

MS (EI): 445 (M^+).

IR (KBr): $\nu=3337, 1732, 1529, 1390, 1246, 1086 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.64-1.70 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.85 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.27 (2H, dd, $J=3.0$ and 9.8Hz), 5.60 (1H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.41 (1H, dd, $J=1.4$ and 8.0Hz), 7.82 (1H, s), 10.1 (1H, s).

【0333】

実施例 287

エチル 1-ベンジルカルボニル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、ジメチルアミノピリジンとフェニルアセチルクロライドより実施例 204 と同様にして、標題化合物を無色油状物として得た。

MS (EI) : 463 (M⁺).

IR (KBr) : ν = 3418, 1701, 1521, 1392, 1228 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.57-1.62 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.82 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.33 (2H, s), 5.57 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 7.4 and 7.8 Hz), 7.18-7.31 (7H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.44 (1H, s), 8.94 (1H, s).

【0334】

実施例 288

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-2-第3級ブトキシカルボニル-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ジメチルアミノピリジンとジ第3級ブチルジカルボネートより実施例 204 と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.89 (3H,

t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.63 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.38 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J=6.3 and 9.0 Hz), 7.79 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.5 Hz), 10.43 (1H, s).

【0335】

実施例289

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-1-フェニルカルバモイル-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ジメチルアミノピリジンとフェニルイソシアネートより実施例204と同様にして、標題化合物を無色結晶として得た。

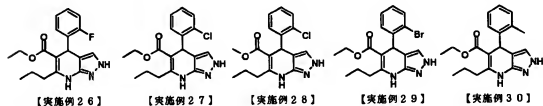
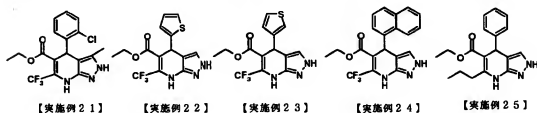
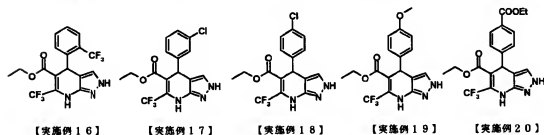
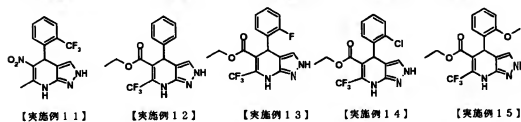
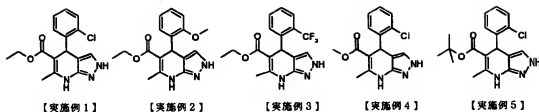
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.62 (2H, m), 5.47 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=6.6 and 7.3 Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J=6.6 and 9.0 Hz), 7.69 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=9.1 Hz), 9.58 (1H, s), 10.34 (1H, s).

【0336】

上記実施例化合物の構造式は次の化15～化26に示す通りである。

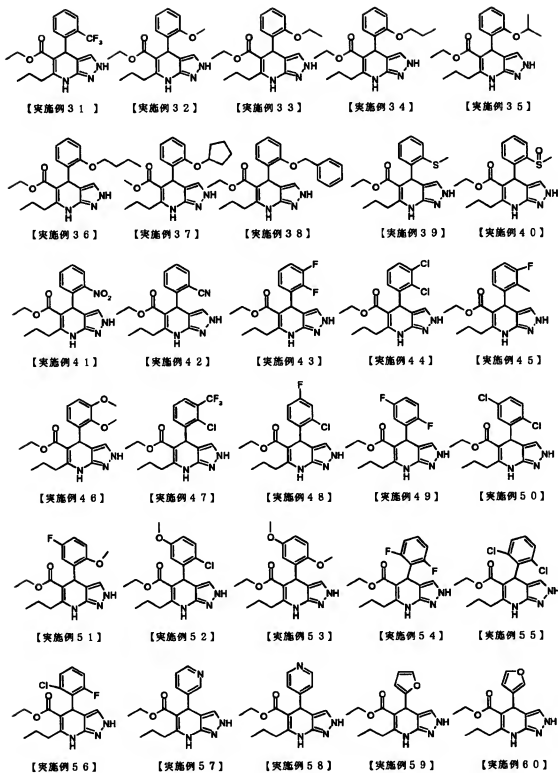
【0337】

【化15】



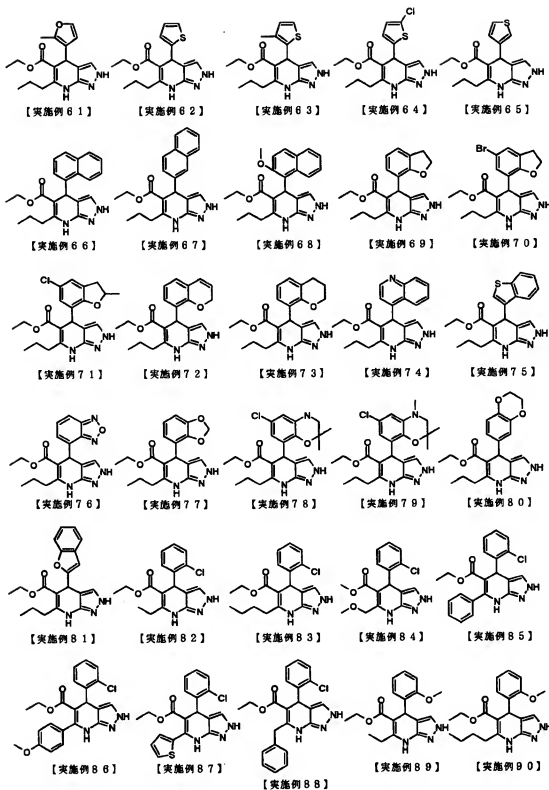
【0338】

【化16】



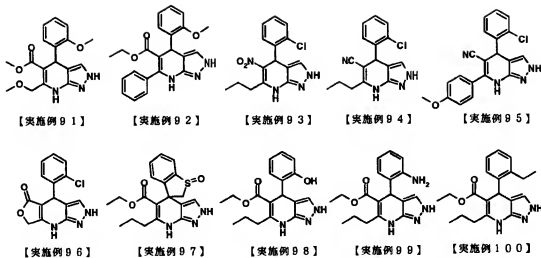
【0339】

【化17】



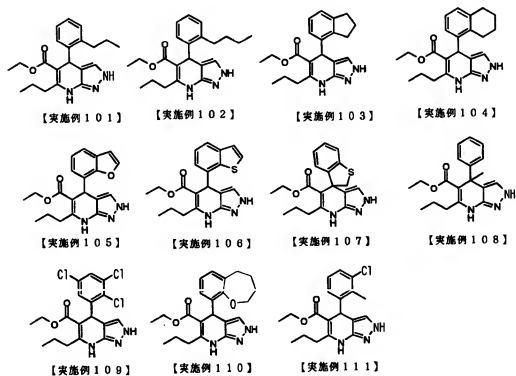
【0340】

【化 1 8】



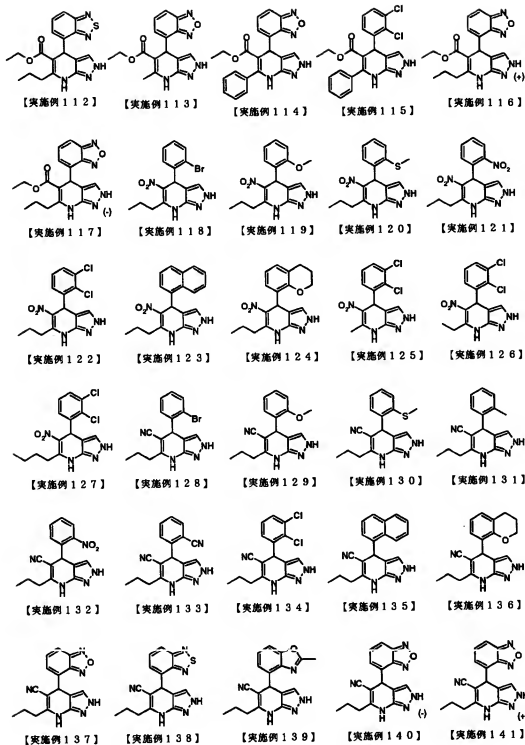
【 0 3 4 1 】

【化 1 9】



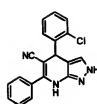
【0 3 4 2】

【化 20】

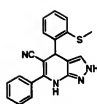


【0343】

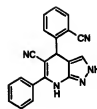
【化 21】



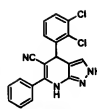
【実施例 142】



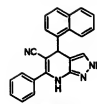
【実施例 143】



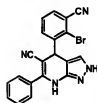
【実施例 144】



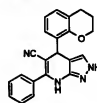
【実施例 145】



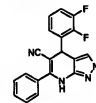
【実施例 146】



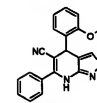
【実施例 147】



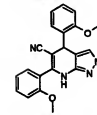
【実施例 148】



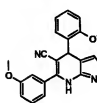
【実施例 149】



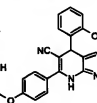
【実施例 150】



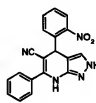
【実施例 151】



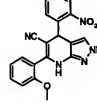
【実施例 152】



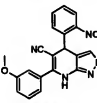
【実施例 153】



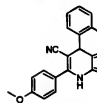
【実施例 154】



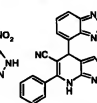
【実施例 155】



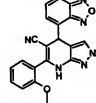
【実施例 156】



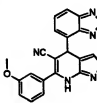
【実施例 157】



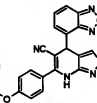
【実施例 158】



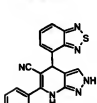
【実施例 159】



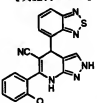
【実施例 160】



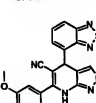
【実施例 161】



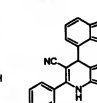
【実施例 162】



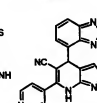
【実施例 163】



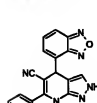
【実施例 164】



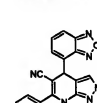
【実施例 165】



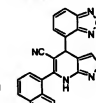
【実施例 166】



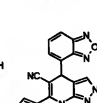
【実施例 167】



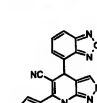
【実施例 168】



【実施例 169】



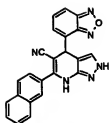
【実施例 170】



【実施例 171】

【0344】

【化 22】



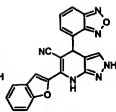
【実施例 172】



【実施例 173】



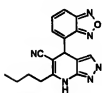
【実施例 174】



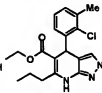
【実施例 175】



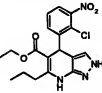
【実施例 176】



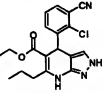
【実施例 177】



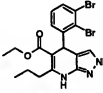
【実施例 178】



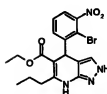
【実施例 179】



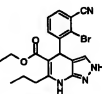
【実施例 180】



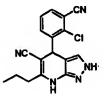
【実施例 181】



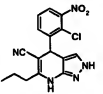
【実施例 182】



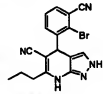
【実施例 183】



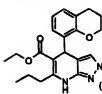
【実施例 184】



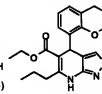
【実施例 185】



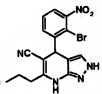
【実施例 186】



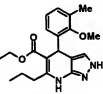
【実施例 187】



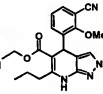
【実施例 188】



【実施例 189】



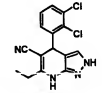
【実施例 190】



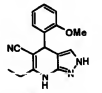
【実施例 191】



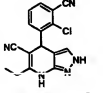
【実施例 192】



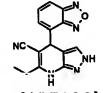
【実施例 193】



【実施例 194】



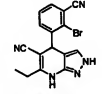
【実施例 195】



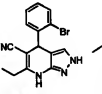
【実施例 196】



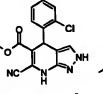
【実施例 197】



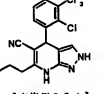
【実施例 198】



【実施例 199】



【実施例 200】



【実施例 201】

【0345】

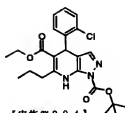
【化 23】



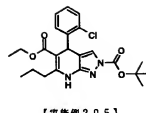
【実施例 202】



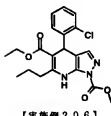
【実施例 203】



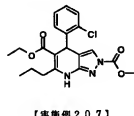
【実施例 204】



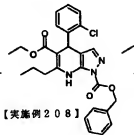
【実施例 205】



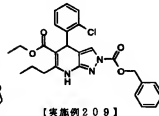
【実施例 206】



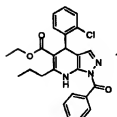
【実施例 207】



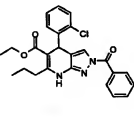
【実施例 208】



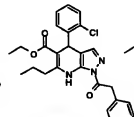
【実施例 209】



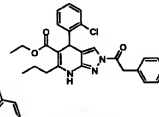
【実施例 210】



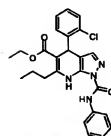
【実施例 211】



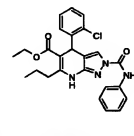
【実施例 212】



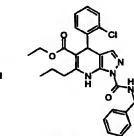
【実施例 213】



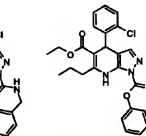
【実施例 214】



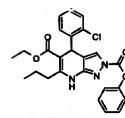
【実施例 215】



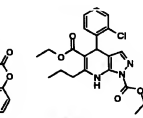
【実施例 216】



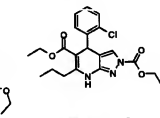
【実施例 217】



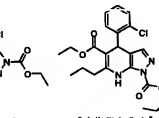
【実施例 218】



【実施例 219】



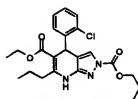
【実施例 220】



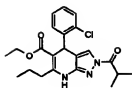
【実施例 221】

【0346】

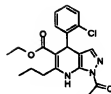
【化 24】



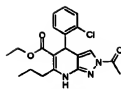
【実施例 222】



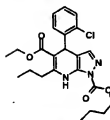
【実施例 223】



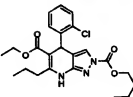
【実施例 224】



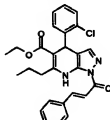
【実施例 225】



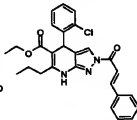
【実施例 226】



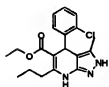
【実施例 227】



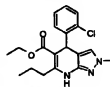
【実施例 228】



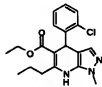
【実施例 229】



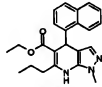
【実施例 230】



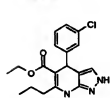
【実施例 231】



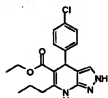
【実施例 232】



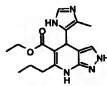
【実施例 233】



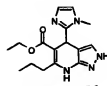
【実施例 234】



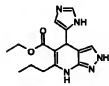
【実施例 235】



【実施例 236】



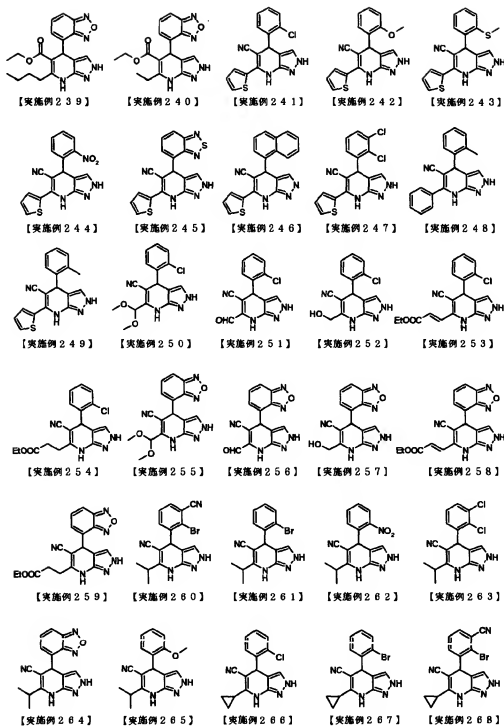
【実施例 237】



【実施例 238】

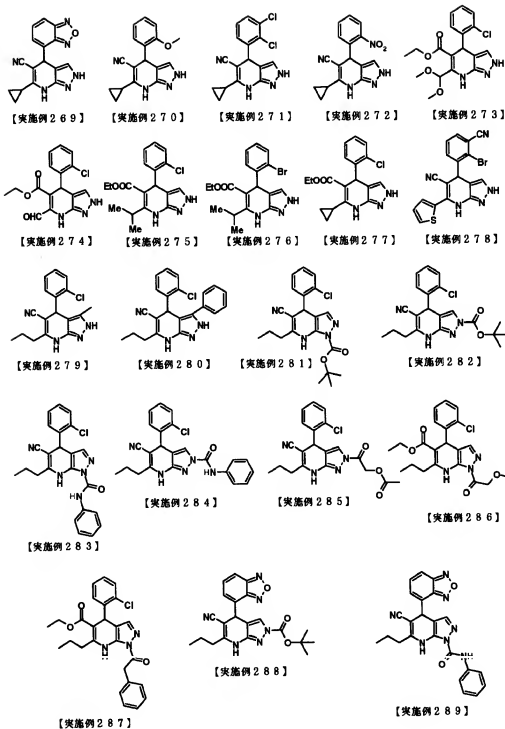
【0347】

【化25】



【0348】

【化 26】



【0349】

製剤処方例 1

実施例 1 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく

練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース11部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得た。

【0350】

製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得た。

【0351】

本発明化合物のグリコゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ (GSK-3 β) に対する作用は次のようにして評価され、確認されたものである。

試験例1: GSK-3 β 阻害作用

1%ジメチルスルホキシドを含むGSK-3 β 緩衝溶液(20mmol/L・トリリス塩酸(pH7.5)、10mmol/L・塩化マグネシウム、5mmol/L・ジチオスレイトール)25 μ L中に4.6nmol・CREBホスホペプチド、0.5ユニット・ウサギGSK-3 β 、5nmol・ATP、12.3kBq・[γ -32P]ATPならびに被験化合物を、30℃にて20分間反応させた。反応産物10 μ Lをイオン交換紙P81に吸着させ、100mmol/Lリン酸にて洗浄後、シンチレーションカウンターにてcpmを測定した。その結果、本発明化合物は1~1000nmol/LのIC₅₀値を示し、たとえば、実施例1、実施例14、実施例27、実施例66の化合物のIC₅₀値は、それぞれ210、170、25、51nmol/Lであった。

なお、CREBホスホペプチドは、Lys-Arg-Arg-Glu-Ile-Leu-Ser-Arg-Arg-Pro-Ser(P)-Tyr-Argである。

【0352】

試験例2: ラット海馬培養神経細胞におけるGSK-3 β 阻害作用

胎生18日のラット脳海馬神経細胞を採取し、7日間培養した。培養した神経細胞

胞に β -アミロイド(25-35) $20 \mu\text{mol/L}$ および試験化合物(GSK-3 β 阻害薬)を曝露し、3時間培養することによってタウ蛋白質のリン酸化を誘導した。培養終了後、リン酸化タウ蛋白質の認識抗体(GSK-3 β によるリン酸化部位)を用いたEIA法によってタウ蛋白質のリン酸化レベルを測定し、GSK-3 β 阻害薬の神経細胞内GSK-3 β 阻害作用を評価した。

【0353】

試験例3: ラット海馬培養神経細胞における β -アミロイド誘発神経障害に対する作用

胎生18日のラット脳海馬神経細胞を採取し、7日間培養した。培養した神経細胞に β -アミロイド(25-35) $20 \mu\text{mol/L}$ および試験化合物(GSK-3 β 阻害薬)を曝露し、24時間培養することによって神経障害(細胞外LDH活性増加および細胞内還元酵素活性低下)を誘導した。培養終了後、細胞外LDH活性および細胞内還元酵素活性を測定し、GSK-3 β 阻害薬の β -アミロイド誘発神経障害に対する作用を評価した。

【0354】

試験例4: スナネズミ脳虚血モデルにおけるGSK-3 β 阻害作用

スナネズミに試験化合物(GSK-3 β 阻害薬)を腹腔内投与し、その30分後に総頸動脈を4分間虚血し、脳内タウ蛋白質のリン酸化を誘導した。脳虚血3時間後に海馬を採取し、リン酸化タウ蛋白質の認識抗体(GSK-3 β によるリン酸化部位)を用いたウェスタンブロット法によってタウ蛋白質のリン酸化レベルを測定し、GSK-3 β 阻害薬のスナネズミ脳内GSK-3 β 阻害作用を評価した。

【0355】

【発明の効果】

本発明化合物は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ(GSK-3 β)に対して選択的かつ強力な阻害作用を示す化合物であり、糖尿病、糖尿病の合併症、神経変性疾患(アルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳虚血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パー

キンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質基底の変性、前頭側頭性痴呆、エイズ脳症、ハンチントン病、躁鬱病など) に対する予防治療薬、または免疫賦活薬として有用である。

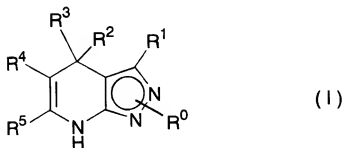
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 ベータ (GSK-3 β) 阻害活性を有する医薬用新規化合物およびこれらを含有する医薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、各記号は明細書中に記載した通りである。)

により表されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、およびそれらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【選択図】 なし

特願 2001-304707

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006725]

1. 変更年月日 2000年 4月 1日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
氏 名 ウェルファイド株式会社
2. 変更年月日 2001年10月 1日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社
3. 変更年月日 2001年10月 1日
[変更理由] 住所変更
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社